

BEHANDLUNG FORTGESCHRITTENER
WEICHTEILSARKOME MIT DER
ZYTOSTATIKA-KOMBINATION CYVADIC

Ergebnisse, Durchführbarkeit
und Nebenwirkungen

Gerhard Kremer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554617_0029

Aus der III. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern
der Universität München

Direktor: Prof.Dr. W. Wilmanns

BEHANDLUNG FORTGESCHRITTENER WEICHTEILSARKOME MIT DER
ZYTOSTATIKA-KOMBINATION CYVADIC

Ergebnisse, Durchführbarkeit und Nebenwirkungen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Gerhard Kremer

aus

Soest

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Sauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Wilmanns
Prof. Dr. W. Forth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.02.1987

Inhaltsverzeichnis

Titelblatt	Seite	1
Inhaltsverzeichnis		2
Tabellenverzeichnis		5
Verzeichnis der Abbildungen		7
Verzeichnis der Abkürzungen		8
Einleitung		9
A Grundlagen		11
I Beschreibung der Weichteilsarkome		11
1. Begriff		11
2. Epidemiologie		12
3. Ätiologie		14
4. Wachstum und Malignität		16
5. Lokalisation		18
6. Histologische Klassifizierung		20
7. Einige Weichteilsarkome im einzelnen		22
II Die Therapie der Weichteilsarkome		25
1. Allgemeines Therapieprogramm		25
2. Chemotherapie im allgemeinen		27
a) Zytologische Grundlagen		28
aa) Zellbiologie		28
bb) Kinetik der Tumorzerstörung durch Zytostatika		31
b) Wirkung auf normales und tumoröses Gewebe		33
c) Erfolgsbeurteilung		33
3. Therapieprotokolle		35
4. Die Chemotherapie nach Gottlieb (CYVADIC)		36
a) Die Entwicklung des Therapieprotokolls		36
b) Ansprechraten		39
c) Überlebenszeit und Lebensqualität		43
d) Unerwünschte Wirkungen		45

B	CYVADIC-Therapie am Klinikum Großhadern	48
I	Material und Methoden	48
	1. Therapieprotokoll	48
	2. Auswertung der Krankenblätter	49
	a) Therapieerfolg	49
	b) Unerwünschte Wirkungen	51
	3. Datenverwertung und Statistik	52
II	Patientengut	55
III	Durchführung der Therapie	60
	1. Anzahl der Zyklen	61
	2. Dosierung	63
	3. Therapieintervalle	64
	4. Anschlußtherapien	65
IV	Fallbeispiel für die Art der Dokumentation	67
	1. Die ausgewählte Krankengeschichte	67
	2. Dokumentation	69
	a) Therapie	69
	b) Therapieerfolg	72
	c) Unerwünschte Wirkungen	75
	3. Auswertung	78
V	Therapieerfolg	81
	1. Ansprechraten und Remissionsdauer	82
	2. Überlebenszeit	86
	3. Lebensqualität	88
VI	Toxizität	89
	1. Blutbild	90
	a) Leukozyten	90
	aa) Die Entwicklung im vierwöchigen Therapie- zyklus	91
	bb) Die Entwicklung im Therapieverlauf	101
	b) Thrombozyten	103
	c) Rotes Blutbild	105

2. Neurotoxizität	107
3. Kardiotoxizität	108
4. Übelkeit und Erbrechen	109
VII Komplette Remissionen (Einzelfallberichte)	110
C Diskussion	118
I Vergleichende Interpretation	118
1. Das Therapieprotokoll	118
2. Vergleichende Erfolgsbeurteilung	120
a) Ansprechraten	120
b) Überlebenszeiten	125
c) Lebensqualität	126
3. Nebenwirkungen und Durchführbarkeit	127
a) Peripheres Blutbild	127
b) Nervensystem	128
c) Herz	129
d) Sonstige unerwünschte Wirkungen	130
e) Die Durchführbarkeit der Therapie (Resümee)	131
II Schlußfolgerungen	132
1. Allgemeine Nutzen-Risiko-Abwägung	132
2. Besonderheiten der adjuvanten Chemotherapie	134
3. Das Rhabdomyosarkom	135
Zusammenfassung	137
Tabellenanhang	139
Literaturverzeichnis	142
Alphabetisches Sachverzeichnis	154
Lebenslauf	157

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Hereditäre neoplastische Syndrome	16
Tabelle 2:	GTNM-Beurteilung der Weichteilsarkome	17
Tabelle 3:	Die Lokalisation der Weichteilsarkome	19
Tabelle 4:	Histologische Klassifizierung der Weichteilsarkome lt. WHO 1969	20
Tabelle 5:	Die relative Häufigkeit der verschiedenen Weichteilsarkome	24
Tabelle 6:	Allgemeiner Therapieplan bei Weichteilsarkomen	25
Tabelle 7:	Wirkungsweise der CYVADIC-Komponenten	29
Tabelle 8:	Kriterien der Erfolgsbeurteilung	34
Tabelle 9:	CYVADIC-Polychemotherapie nach Gottlieb	37
Tabelle 10:	Ergebnisse der CYVADIC-Therapie	39
Tabelle 11:	Ansprechraten bei der CYVADIC-Therapie (CR+PR), aufgeschlüsselt nach dem Zelltyp	41
Tabelle 11a:	Vollremissionen, aufgeschlüsselt nach dem Zelltyp	42
Tabelle 11b:	Ansprechraten der Knochen- und Weichteilsarkome im Vergleich	42
Tabelle 12:	Mediane Überlebenszeiten von CYVADIC-Patienten	43
Tabelle 13:	Karnofsky-Index (Kriterien)	44
Tabelle 14:	Abfall der Leukozyten und Granulozyten nach Yap	45
Tabelle 15:	Abfall der Granulozyten und Thrombozyten nach Gottlieb	46
Tabelle 16:	Das der Studie zugrundeliegende CYVADIC-Protokoll	49
Tabelle 17:	Häufigkeitsverteilung der Tumorarten	55
Tabelle 18:	Die Lokalisation des Primärsitzes bei den Patienten dieser Studie	57
Tabelle 19:	Patienten, die nicht nach Gottlieb behandelt wurden	58
Tabelle 20:	Tumormanifestationen	59
Tabelle 21:	Applizierte Zyklen	60
Tabelle 22:	Vorzeitiger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit	63
Tabelle 23:	Tag des Wiederbeginns	64
Tabelle 24:	Anschlußtherapie	66
Tabelle 25:	Leukozytenwerte im Therapieverlauf	77

Tabelle 26:	Beurteilbarkeit des Therapieerfolgs	81
Tabelle 27:	Therapieerfolg	82
Tabelle 28:	Remissionsdauer	83
Tabelle 29:	Therapieerfolg, bezogen auf die Histologie der beurteilbaren Tumoren	83
Tabelle 30:	Therapieerfolg, bezogen auf die Tumormanifestationen	84
Tabelle 31:	Verhalten des Tumors nach dem Therapieende	85
Tabelle 32:	Mediane Überlebenszeiten und Überlebensraten ab Beginn der Therapie mit CYVADIC	86
Tabelle 33:	Karnofsky-Index (Patienten der Studie)	88
Tabelle 34:	Leukozytenwerte über $10 \times 10^3/\text{mm}^3$	94
Tabelle 35:	Leukozytenwerte an Tag 26	98
Tabelle 36:	Komplette Verläufe	100
Tabelle 37:	Thrombozyten im Zyklusverlauf	103
Tabelle 38:	Erythrozyten im Zyklusverlauf	105
Tabelle 39:	Hämoglobin im Zyklusverlauf	105
Tabelle 40:	Vincristin-Gabe im Zyklusverlauf	107
Tabelle 41:	Übelkeit und Erbrechen	109

Verzeichnis der Abbildungen

1. Die Phasen des Zellteilungszyklus	29
2. Schematische Darstellung der zyklischen Chemotherapie	32
a) Idealverlauf	
b) Abweichende Verläufe	
3. Nomogramm zur Ermittlung der Körperoberfläche	54
4. Altersverteilung	56
5. Geschlechtsverteilung	56
6. Durchführbarkeit der Therapie und Gründe für vorzeitigen Therapieabbruch	62
7a. Therapieprotokolle I (1. bis 4. Zyklus)	70
7b. Therapieprotokolle II (5. bis 8. Zyklus)	71
8. Formblatt zur Erfassung des Therapieerfolgs (Befund vom 21.9.1979)	72
9. Befund vom 31.10.1979	73
10. Skelettszintigramm (Befundbogen)	74
11. EKG	75
12. Formblatt zur Erfassung der Laborwerte	76
13. Thoraxaufnahme vom 21.9.1979 (Konturzeichnung)	79
14. Thoraxaufnahme vom 31.10.1979 (Konturzeichnung)	79
15. Überlebenskurven nach Kaplan-Meier	87a
16. Leukozyten im Zyklusverlauf (gemittelte Absolutwerte)	92
17. Leukozyten im Zyklusverlauf (mediane Absolutwerte)	93
18. Leukozyten im Zyklusverlauf (mittlere Differenzwerte zu Tag 1)	96
19. Leukozyten im Zyklusverlauf (mediane Differenzwerte zu Tag 1)	97
20. Leukozytenwerte im Therapieverlauf	102
21. Thrombozytenwerte im Therapieverlauf	104
22. Rotes Blutbild im Therapieverlauf	106

Verzeichnis der Abkürzungen

Rechtlich geschützte Präparatebezeichnungen sind ausschließlich bei ihrer ersten Nennung, vor allem im nachstehenden Abkürzungsverzeichnis, als solche ausgewiesen (®).

ADM	Adriamycin (Doxorubicin, Adriblastin®)
ALOMAD	Vincristin, Metotrexat (Hochdosis und unter Leucovorin®-Schutz), Adriamycin, DTIC; Kombinationstherapie
AACR	American Association for Cancer Research
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CPM	Cyclophosphamid (Endoxan®)
CYOMAD	Alternierende Anwendung von ALOMAD und CYVADIC; Kombinationstherapie
CYVADIC	Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin und DTIC; Kombinationstherapie
DTIC	Dimethyl-Triazino-Imidazol-Carboxamid, Dacarbazin (DTIC-Dome®, Deticene®)
DAC	Vindesin, Adriamycin und Cyclophosphamid; Kombinationstherapie
MTX	Methotrexat (Amethopterin; Methotrexat Lederle®, Methotrexat Bristol®, Methotrexat Medac®, Methotrexat Rhone-Poulenc®)
VCR	Vincristin (Oncovin; Vincristin Lilly®, Vincristin Bristol®)
VDS	Vindesinsulfat (Eldisine®)

Eine Zusammenstellung biometrischer bzw. statistischer Abkürzungen und Bezeichnungen findet sich auf Seite 53.

Einleitung

Die zytostatische Therapie einer malignen Erkrankung ist durch eine Reihe von Besonderheiten geprägt.

In der Nutzen-Risiko-Abwägung gibt es auf der einen Seite erhebliche Nebenwirkungen, auf der andern Seite führt die unbehandelte Krankheit im fortgeschrittenen Stadium mit Sicherheit zum Tode.

Erschwert wird dabei die Therapieentscheidung dadurch, daß die Aussicht auf eine dauerhafte Heilung gerade im Falle des metastasierenden Weichteilsarkoms allgemein als gering gilt. Nicht zuletzt ist dann auch die psychische Verfassung des Patienten zu berücksichtigen, der durch seine Erkrankung und zum Teil einschneidende therapeutische Maßnahmen ohnehin erheblichen Belastungen ausgesetzt ist.

In Teil A dieser Arbeit soll zunächst eine zusammenfassende Einführung in die onkologischen Grundlagen und in die bisherigen Veröffentlichungen zur Gottlieb-Therapie (= CYVADIC) gegeben werden.

Teil B hat dann die CYVADIC-Therapie an der III. Medizinischen Klinik in Großhadern zum Gegenstand, und zwar im Hinblick auf Therapieerfolg, Durchführbarkeit und unerwünschte Wirkungen.

In der abschließenden Diskussion in Teil C werden dann zunächst die erhobenen Befunde unter Berücksichtigung der bekannten Veröffentlichungen interpretiert und auf allgemeine Inhalte hin untersucht.

Dabei sollen, soweit möglich, die in dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen in die Literatúrauswertung eingebracht werden. Dies gilt etwa für die Aussagekraft bestimmter Beurteilungsparameter, wie etwa die noch zu erläuternden Remissionskriterien zur Klassifizierung des Therapieerfolges.

Teil C schließt dann auf der Grundlage der so gewonnenen Erkenntnisse mit einer differenzierenden Stellungnahme zu den Voraussetzungen, zur Indikationsstellung und zu den Erfolgchancen der Gottlieb-Therapie.

A GRUNDLAGEN

I Beschreibung der Weichteilsarkome

1. Begriff

Der Begriff Weichteilsarkom umfaßt im klinischen Sprachgebrauch die malignen Tumoren des extraskelettären, mesenchymalen Gewebes mit Ausnahme der Tumoren der Neuroglia, des retikulo-endothelialen Systems sowie der Stützgewebe spezifischer Organe und Eingeweide (85). Häufig wird von "Tumoren des zwischen Knochen und Haut gelegenen Gewebes" (59,67) sowie von "nichtepithelialen, extraskelettären Tumoren" (85) gesprochen.

Die Formulierung Weichteiltumor bzw. Weichteilsarkom wurde zunächst im angelsächsischen Schrifttum eingeführt und hat sich als "tumor of soft tissues" weitgehend eingebürgert (85). Die hier beschriebene Konkretisierung des Begriffs, das heißt vor allem der Ausschluß der Lymphome, der organlokalisierten Sarkome und der Gliatumoren, entspricht im wesentlichen klinisch-pragmatischen Bedürfnissen.

Allerdings sind auch die in den Organen lokalisierten Sarkome, wie zum Beispiel in Leber, Lunge, Uterus und Magen, aus der therapeutischen Sicht des Klinikers wie die anderen Sarkome anzugehen (67).

Eingereiht in die Weichteilsarkome wird schließlich in aller Regel das maligne Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums (67), obwohl dieses zumindest teilweise epithelialen Ursprungs ist.

Bei alledem deckt sich der klinisch orientierte Begriff der Weichteilsarkome praktisch mit der - aus der Sicht des Pathologen definierten - Gruppe der mesenchymalen Geschwülste und der Geschwülste des peripheren bzw. peripher-autonomen Nervensystems (85). Bei ontogenetischer Betrachtungsweise sind Weichteilgeschwülste über-

wiegend mesodermaler, seltener auch neuroektodermaler Herkunft (85).

2. Epidemiologie

Die Häufigkeit der Weichteilsarkome wird bei verschiedenen Autoren mit ca. 1% (42,48,85) bzw. mit "weniger als 1%" (85) oder auch mit 0,7 % (8) angegeben, bezogen auf die Gesamtheit der malignen Neuerkrankungen. Nach einer Erhebung im Saarland (1979-1981) beträgt der Anteil der Knochen- und Weichteilsarkome insgesamt 1,15%, entsprechend 4,9 Fälle pro Jahr und 100.000 Einwohner (67).

Soweit in den USA, wie vielfach der Fall, die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für Weichteilsarkome mit 4.500 bis 5.000 angegeben wird (8,48,85), erscheint diese Zahl zu niedrig; dies gilt umso mehr, als ja die Morbidität nach allen vorgenannten Erhebungen übereinstimmend 0,7 bis 1% beträgt.

Die aus diesem prozentualen Anteil resultierende Zahl der Neuerkrankungen errechnet sich für die Bundesrepublik (ca. 60 Millionen Einwohner) bei etwa 250.000 malignen Neuerkrankungen jährlich (67) mit 1.800 bis 2.600. Für die USA (ca. 240 Millionen Einwohner) ergibt sich eine Vergleichszahl von 7.200 bis 10.400.

Der Anteil der Weichteilsarkome an den Krebstodesfällen entspricht dem Anteil der Erkrankungsfälle an der Gesamtmorbidität. Von 154.420 Krebstodesfällen in der Bundesrepublik im Jahre 1982 entfielen (praktisch wie bei den Erkrankungen) 1,17% (nämlich 1.803) auf die Knochen- und Weichteilsarkome.

Eine besondere klinische Relevanz gewinnt die Gruppe der Sarkome durch die **Altersverteilung**, welche zwar eine insgesamt mäßige, aber bei weitem nicht die von den Karzinomen bekannte starke Zunahme mit höherem Lebensalter erkennen läßt (85). Im Verhältnis

sind also mehr Patienten im jüngeren Alter betroffen als dies bei anderen malignen Erkrankungen der Fall ist.

Bei Kindern unter 15 Jahren sind etwa 6,5 % aller malignen Tumoren Weichteilsarkome. Der Anteil der kindlichen Weichteilsarkome an der Gesamtzahl der Sarkome überhaupt beträgt in den USA 15 % (85). Dieser Wert hängt naturgemäß von der Struktur der Alterspyramide ab, welche in den USA anders aussieht als in der Bundesrepublik: Der Anteil der Kinder ist höher.

Es hat sich gezeigt, daß kindliche Weichteiltumoren anders zu beurteilen sind als die des Erwachsenenalters (85). Sie zeichnen sich durch ein besonderes biologisches Verhalten aus. Insbesondere sind aggressive, frühmetastasierende Geschwülste therapeutisch oft wesentlich besser zu beeinflussen als vergleichbare Neubildungen beim Erwachsenen (85). Zu nennen sind hier insbesondere das Rhabdomyosarkom im Kindesalter (29,45) sowie das embryonale Rhabdomyosarkom im Kindes- und Erwachsenenalter (53).

Die sich daraus ergebenden Konsequenzen für Therapie und Prognose machen eine getrennte Abhandlung der kindlichen Tumoren erforderlich. Gegenstand der hier vorgelegten Untersuchung sind hingegen ausschließlich Tumoren des Erwachsenen.

Ein besonderes Problem statistischer Aussagen zu den Weichteilsarkomen ist die hohe Heterogenität dieser insgesamt kleinen Tumorgruppe. Dies wird in folgender Gegenüberstellung deutlich: 50% der Gewebsmasse des erwachsenen Körpers stellen etwa 1 % der malignen Erkrankungen (85), und diese wiederum verteilen sich noch auf eine relativ große Zahl von Untergruppen (siehe unten Tabelle 4 auf Seite 20: Histologische Klassifizierung der Weichteiltumoren).

3. Ätiologie

Über die allgemeine Pathogenese der Weichteilsarkome liegen keine sicheren Erkenntnisse vor (85).

Eine gewisse **genetische** Komponente ist möglicherweise nicht auszuschließen, hierzu gibt es bislang jedoch nur indirekte Hinweise (7,21).

Die Frage, inwieweit bestimmte Gewebsschädigungen zur Entstehung der Weichteilsarkome beitragen können, ist differenziert zu beantworten:

Eine **Virusinduktion** von Sarkomen ist grundsätzlich denkbar und im Tierversuch schon lange nachgewiesen. Auch konnten in menschlichem Tumorgewebe schon Nukleinsäuresequenzen reverser Transkriptase von Typ-C-Viren nachgewiesen werden, die von Säugetieren gut bekannt sind (21). Der definitive Nachweis einer viralen Genese eines Sarkoms steht beim Menschen jedoch aus.

Die Sarkominduktion durch **chemische** Noxen ist aufgrund epidemiologischer Untersuchungen, vor allem im Bereich der Arbeitsmedizin, sehr wahrscheinlich und in einigen Fällen weitgehend gesichert (21,48,85). Zu nennen sind hier insbesondere Thorotrast, Chlorophenol und die Polyvinylchloride (Angiosarkome der Leber).

Besonders bekannt aus der Arbeitsmedizin ist die Verursachung des **Mesothelioms** der Pleura und des Peritoneums durch Asbest, welches in seiner Faserform mit einer Latenzzeit von meist mehr als 10 oder 15 Jahren tumor erzeugend wirkt (79). Für das maligne Mesotheliom der Pleura wird auch eine Latenzzeit von 35 Jahren, für das des Peritoneums von 28 Jahren nach Asbesteinwirkung angegeben (19).

Entsprechend kann bei einem hohen Anteil der Mesotheliome eine nachhaltige Einwirkung von Asbest in der Anamnese nachgewiesen werden. Man findet hier zwischen 24% (13) und 77% (19) Asbest-

anamnesen, bezogen auf die Gesamtzahl der Erkrankungen am malignen Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums (13, 57).

In zahlreichen Studien belegt ist schließlich die sarkominduzierende Wirkung **ionisierender Strahlen** (21,48). Dabei sind Sarkome vor allem nach der Strahlentherapie von anderen malignen Erkrankungen aufgetreten; die Strahlenbelastung lag dabei zwischen 20 und 100 Gy (21,85).

Beobachtet wurden in diesem Zusammenhang vor allem strahleninduzierte Fibrohistiozytome (23,35,41), aber auch Osteosarkome, Neurofibrosarkome, Fibrosarkome und Leiomyosarkome (23,36).

Typisch ist hier die lange Latenzzeit zwischen Bestrahlung und Sarkomentstehung: Ein Sarkom, welches vor Ablauf von 10 Jahren nach der Strahlentherapie auftritt, ist kaum auf diese Therapie zurückzuführen (21,48). Bei Bestrahlung mit vergleichsweise niedrigen Dosen kann ein Sarkom sogar noch 25 und mehr Jahre danach auftreten (21).

Strittig ist eine **traumatische** Ätiologie der Weichteilsarkome. Zwar wird immer wieder über den Zusammenhang mit einer Verletzung berichtet (21,67), bewiesen ist eine solche Sarkomverursachung jedoch nicht (21). Es stellt sich die Frage, ob einschlägigen Berichten nicht ein weithin bekanntes Phänomen, nämlich das Kausalitätsbedürfnis des Patienten, zugrundeliegt.

Die direkte Zuordenbarkeit eines mesenchymalen Tumors zu prämaligen bzw. zu neoplastischen Syndromen ist selten, zu nennen wären jedoch die folgenden (21):

Das Gardner-Syndrom ist durch das Auftreten multipler mesenchymaler und skelettärer Tumoren in Verbindung mit einer Polyposis des Dickdarms gekennzeichnet. Außerhalb des Verdauungstrakts auftretende Tumoren sind hier in der Regel Osteome, Lipome oder epidermale Zysten. Es ist jedoch auch eine enge Beziehung zur aggressiven Fibromatose und zu Fibrosarkomen bekannt (21).

In diesen Zusammenhang gehören ferner die Neurofibromatose (M. Recklinghausen), die tuberöse Sklerose, das Von-Hippel-Lindau-Syndrom und das Peutz-Jeghers-Syndrom (21). Beobachtet wurde schließlich auch eine Verbindung zwischen Morbus Recklinghausen und dem Auftreten gastrointestinaler karzinoider Tumoren (39).

Tabelle 1: Hereditäre präneoplastische und neoplastische Syndrome mit Bezug zur Sarkomentstehung (21)

Hereditäre Neoplasmen:

1. Gardnersyndrom
2. Chemodektom
3. Retinoblastom
4. Phäochromozytom und medulläre Thyreoidose

Hereditäre Präneoplasien (hamartomatöse Syndrome):

1. Neurofibromatose
2. Tuberöse Sklerose
3. Multiple Exostose
4. Peutz-Jeghers-Syndrom
5. Von-Hippel-Lindau-Syndrom

4. Wachstum und Malignität

Das Wachstum von Weichteilsarkomen erfolgt durch unmittelbare, lokale Infiltration, durch Ausbreitung entlang der Lymphwege sowie durch hämatogene Dissemination. Besonders charakteristisch ist dabei die Tendenz, an Gefäßnervensträngen und Bindegewebssepten entlang die Umgebung zu infiltrieren (48). Aus diesem Grunde bleibt die Entfernung des Primärtumors häufig unvollständig; die Folge sind lokale Rezidive.

In der Stadieneinteilung der Weichteilsarkome findet neben der Tumorgroße, der lymphatischen und der hämatogenen Tumorausbreitung auch der histologische **Malignitätsgrad** Berücksichtigung (78). Es

resultiert die sogenannte GTNM-Klassifizierung, in der die Abkürzung G für das histologische "grading" (Malignitätsgrad) steht; siehe die nachstehende Tabelle 2.

Tabelle 2: GTNM-Beurteilung der Weichteilsarkome (67)	
G:	Histologische Malignität (je nach Mitosezahl; Unregelmäßigkeit von Größe, Form und Färbbarkeit der Zellkerne)
G1 =	Hoher Differenzierungsgrad
G2 =	Mittlerer Differenzierungsgrad
G3 =	Niedriger Differenzierungsgrad bzw. undifferenziert
G4 =	Nicht einordenbar in G1 bis G3
T:	Primärtumor
T0 =	Kein Primärtumor nachweisbar
T1 =	kleiner als 5cm, ohne Infiltration von Knochen, Gefäßen und Nerven
T2 =	größer als 5cm, ohne Infiltration von Knochen, Gefäßen und Nerven
T3 =	Jede Größe, mit Infiltration von Knochen, Gefäßen oder Nerven
N:	Regionale Lymphknoten
N0 =	Histologisch negativ
N1 =	Klinisch positiv
N1+=	Histologisch positiv
M:	Fernmetastasen
M0 =	Keine Fernmetastasen
M1 =	Fernmetastasen vorhanden (klinischer Nachweis genügt)

Der in der vorstehenden Tabelle definierte Malignitätsgrad ist von entscheidender Bedeutung für die Prognose. Dabei haben nach bisherigen Erkenntnissen nur 10% der Tumoren den prognostisch günstigen Malignitätsgrad G1, 35% den Grad G2 und 55% den Grad G3 (20).

Lokalrezidive treten bei dem Stadium G1 nur sehr selten auf, bei den Stadien G2 und G3 in je 50% der Fälle (20).

Die Metastasierungsrate beträgt nach 5 Jahren beim Stadium G1 28%, beim Stadium G2 55% und beim Stadium G3 85% (67).

Eine Studie von Pinedo (1984) ergab allerdings keine signifikante Bedeutung des Malignitätsgrades hinsichtlich der Ansprechrate auf zytostatische Behandlung (33). Während der Therapie mit CYVADIC bzw. mit einem verwandten Therapieprotokoll (ADIC-CYV) zeigten sich folgende Ansprechraten, bezogen auf den jeweiligen Malignitätsgrad: 30% (G1), 16% (G2) und 26% (G3).

In einer anderen Studie mit 97 Patienten, von denen 76 chirurgisch adäquat versorgt werden konnten, war der Malignitätsgrad jedoch entscheidend: Kein Patient der Grade 1 oder 2 starb tumorabhängig, die 5-Jahres-Überlebensrate für den Grad 3 betrug 68%, für den Grad 4 47%. (56). Vergleichbare Werte für die jeweiligen 5-Jahres-Überlebensraten finden sich auch bei Fuchs u.a. (29b).

In einer Untersuchung von Costa u.a. (20) wird ein modifiziertes Grading-System vorgestellt, in dem maßgeblich auf die Nekrose als Prognosefaktor abgestellt wird.

Als weiteres Kriterium kommt die "biologische Umgebung" (77) des Tumors in Betracht; eine Tumorlokalisation in Muskelgewebe etwa gilt nach dieser Auffassung als prognostisch ungünstig.

5. Lokalisation

Die Hauptlokalisation primärer Weichteilsarkome sind die Extremitäten, vor allem die unteren; siehe Tabelle 3 auf der nächsten Seite.

**Tabelle 3: Die Lokalisation der Weichteilsar-
kome (21)**

Kopf/Hals:	15 - 20 %
Stamm:	20%
Obere Extremität	15 - 20 %
davon Oberarm/Schulter:	1/2
Unterarm:	1/3
Hand:	1/6
Untere Extremität	40 - 50 %
davon Oberschenkel/Knie:	2/3
Unterschenkel:	1/5
Fuß:	1/15

Im Hinblick auf diese Verteilung ist natürlich die Frage von besonderer Bedeutung, ob und in welchen Fällen eine adäquate chirurgische Versorgung die Amputation verlangt oder ob eine Erhaltung der Gliedmaße möglich ist (siehe dazu unten Seite 26).

Vorzugsweise in den unteren Extremitäten lokalisiert ist das möglicherweise häufigste Sarkom, nämlich das maligne Fibrohistiozytom (49). Berichtet wird aber auch von ganz untypischen Primärsitzen, wie der Lunge (49), der Aorta (37) sowie des Herzens (76). Gerade bei solchen Lokalisationen ist natürlich stets damit zu rechnen, daß es sich um eine Metastase handelt - dementsprechend sorgfältig muß ein anderweitiger Primärtumor ausgeschlossen werden (49).

Hingewiesen werden soll noch auf die Studie von Wharam zur Lokalisierung von Tumoren in der Kindheit (84) sowie auf Studien zu bestimmten Manifestationsorten (etwa zu Knochenmarkbeteiligung, 9) bzw. zu bestimmten Sarkomtypen (Leiomyosarkom im Knochen, 38 bzw. in der Lunge, 79).

6. Histologische Klassifizierung

Im Jahre 1969 publizierten Enzinger und andere im Auftrag der WHO eine bis heute verbindliche Neudefinition des Malignitätsbegriffs beim Weichteiltumor (39):

Hiernach wird der Begriff der Malignität in Einengung anderer gebräuchlicher Definitionen ausschließlich an die Fähigkeit gebunden, Metastasen zu setzen.

Darüber hinaus erfolgte im Rahmen dieser Publikation eine international gültige Einteilung der Weichteilsarkome, welche als WHO-Klassifikation noch heute verbindlich ist (85).

Diese Einteilung findet sich unter Beschränkung auf die Sarkome nachstehend in Tabelle 4. Die komplette Klassifikation ist z.B. bei Weber und Müller abgedruckt (85).

Tabelle 4: Histologische Klassifizierung der Weichteiltumoren lt. WHO 1969 (hier weitgehend ohne Untergruppen wiedergegeben; Sarkome sind hervorgehoben).

- | | |
|-----|--|
| I | Tumoren und tumorähnliche Veränderungen des fibrösen Gewebes.
A Fibrome
B Fibromatosen
C Dermatofibrosarcoma protuberans
D Fibrosarkom |
| II | Tumoren und tumorähnliche Veränderungen des Fettgewebes.
A Benigne
B Maligne
1. Liposarkom |
| III | Tumoren des Muskelgewebes
A Glatte Muskulatur
1. Benigne
2. Maligne
Leiomyosarkom |

- B Quergestreifte Muskulatur
 - 1. Benigne
 - 2. Maligne
 - Rhabdomyosarkom**
- IV Tumoren und tumorähnliche Veränderungen der Blutgefäße.
 - A Benigne
 - B Maligne
 - 1. **Malignes Hämangioendotheliom (Angiosarkom)**
 - 2. **Malignes Hämangioperizytom**
- V Tumoren und tumorähnliche Veränderungen der Lymphgefäße
 - A Benigne
 - B Maligne
 - 1. **Malignes Lymphangioendotheliom (Lymphangiosarkom)**
- VI Tumoren des synovialen Gewebes
 - A Benigne
 - B Maligne
 - 1. **Synovialsarkom (malignes Synovialiom)**
- VII Tumoren des mesothelialen Gewebes
 - A Benignes Mesotheliom
 - B **Malignes Mesotheliom**
- VIII Tumoren und tumorähnliche Veränderungen der peripheren Nerven
 - A Benigne
 - B Maligne
 - Malignes Schwannom (Neurogenes Sarkom, Neurofibrosarkom)**
 - Periphere Tumoren des primitiven Neuroektoderms**
- IX Tumoren der sympathischen Ganglien
 - A Benigne
 - B Maligne
 - 1. **Neuroblastom (Sympathikoblastom, Sympathikogonion)**
 - 2. **Ganglioneuroblastom**
- X Tumoren der paraganglionären Strukturen
 - A Phäochromozytom
 - 1. Benigne
 - 2. **Malignes Phäochromozytom**
 - B Chemodektom
 - 1. Benignes Chemodektom
 - 2. **Malignes Chemodektom**
- XI Tumoren und tumorähnliche Veränderungen des omnipotenten Mesenchyms
 - A Benigne

B Malignes Mesenchymom

XII Tumoren rudimentärer embryonaler Strukturen

A Benigne

B Maligne

1. Malignes Chordom

XIII Tumoren mit möglicher extragonadaler Keimzellabstammung (keine Sarkome in dieser Gruppe)

XIV Tumoren mit umstrittener oder unklarer Histogenese

A Benigne

B Maligne*

1. Alveoläres Weichteilsarkom (malignes organoides Granularzell-"Myoblastom")

2. Maligner Granularzelltumor (malignes nichtorganoides Granularzell-"Myoblastom")

3. Chondrosarkom der Weichteile

4. Osteosarkom der Weichteile

5. Maligner Riesenzelltumor der Weichteile

6. Malignes Fibroxanthom (Malignes Histiozytom)

7. Kaposi-Sarkom

8. Klarzellsarkom der Sehnen und Aponeurosen

* Zu ergänzen ist die hier wiedergegebene Liste um das Maligne Fibrohistiozytom.

XV Nicht neoplastische oder fraglich neoplastische Veränderungen der Weichteile mit Ähnlichkeiten zu echten Neoplasien

XVI Unklassifizierbare Weichteiltumoren

Zur Häufigkeit der jeweiligen Sarkomtypen gibt es inzwischen zahlreiche Statistiken, die zum Teil stark voneinander abweichen. In der Tabelle 5 (S. 24) finden sich die von verschiedenen Autoren ermittelten Werte.

Eine naheliegende Erklärung für solche Unterschiede sind etwa kleine Fallzahlen sowie eine oft unsichere histologische Diagnose.

7. Einige Weichteilsarkome im einzelnen

In diesem Kapitel sollen eine Reihe von Veröffentlichungen aus der jüngsten Zeit kurz vorgestellt werden.

Beim Mesotheliom der Pleura und des Peritoneums ist sowohl die benigne als auch die maligne Form bekannt. Zumindest für das Peritonealmesotheliom wird eine Zwischenform beschrieben, welche im Hinblick auf ihre Dignität als "Borderline-Tumor" zwischen dem malignen Mesotheliom und dem benignen, adenomatösen Mesotheliom des Peritoneums gilt, nämlich das "zystische Mesotheliom" (44).

Eine ausführliche Auseinandersetzung mit dem Mesotheliom aus arbeitsmedizinischer Sicht findet sich schließlich bei Woitowitz u.a. (87). Auf die Arbeiten von Brenner (13) und Cahinian (19) wurde bereits hingewiesen.

Ein weiterer, in jüngerer Zeit häufig beschriebener Tumor ist das Rhabdomyosarkom. Die Besonderheiten dieses Tumors hinsichtlich Prognose und Therapie wurden, soweit das Kindesalter betroffen ist, bereits erwähnt (Seite 13).

Hinzuweisen bleibt an dieser Stelle auf die Beschreibung eines interessanten Tumormarkers: Myoglobin, welches nur im quergestreiften Muskel gefunden wird und das als spezifisches Antigen gilt.

Brooks (14) stellte mittels der Immunoperoxidase-Technik fest, daß Rhabdomyosarkome in 83 % der Fälle (bei einer Fallzahl von n = 27) dieses Antigen enthalten, während dieser Test bei anderen Weichteilsarkomen (n=54) bzw. Karzinomen (n=10) sowie bei normalem Gewebe einschließlich glatter Muskulatur in jedem Falle negativ war.

Weitere Veröffentlichungen erschienen zum alveolären Weichteilsarkom (Nachweis von Myelinscheiden als Hinweis auf einen neuralen Ursprung, 55), zum Kaposi-Sarkom (Staging, 46; Chemotherapie, 82), zum Klarzellsarkom (60), zum epitheloiden Sarkom (70), zum malignen Schwannom (73), zum mesenchymalen Chondrosarkom der Knochen und Weichteile (5) sowie zum Angiosarkom der Lunge (74). Auf die bereits erörterte Literatur zum malignen fibrösen Histiozytom sei nochmals hingewiesen (9,37,49).

Tabelle 5: Die relative Häufigkeit der verschiedenen Weichteilsarkome

Histologischer Typ	Rosenberg (28)	Cantin (17)	Gottlieb (34)	Russell (66)	Troiani (78)
Liposarkom	18.7%	17.6	11.7	18.2	17.0
Rhabdomyosarkom	14.8%	14.4%	11.4%	19.3%	8.0%
Fibrosarkom	24.1%	14.0%	15.0%	19.0%	6.0%
Synovialzellsarkom	6.5%	13.3%	4.8%	6.9%	15.0%
Neuro(fibro)sarkom	4.5%	6.0%	8.4%	4.9%	12.0
Hämangiosarkom	1.5%	2.1%*	5.8%*	2.8%*	1.0%
Hämangioperisarkom	-	s. *	s. *	s. *	4.0%
Leiomyosarkom	4.8%	0.3%	24.3%	6.5%	3.0%
Mesotheliom	-	-	5.9%	0.1%	-
Malignes Fibro-histiozytom	6.7%	-	-	10.5%	12.0%
Undifferenzierte Sarkome	12.5%	23.5%	12.7%	10.0%	16.0%
Andere	5.8%	6.8%	-	1.8%	5.0%

- = Keine Angabe

* Wert für Hämangio- und Hämangioperisarkome zusammen

II Therapie der Weichteilsarkome

1. Allgemeines Therapieprogramm

Therapie der Wahl ist die großzügige Exzision des Tumors (42,67). Von entscheidender Bedeutung ist dabei, daß Sarkome keine bindegewebige Kapsel haben, obwohl makroskopisch dieser Eindruck manchmal entstehen mag; diese Tumoren können nämlich von einer Pseudomembran umgeben sein, welche jedoch aus einer Zone komprimierten normalen oder neoplastischen Gewebes besteht (42).

Eine Dissektion entlang dieser Zone führt zu hohen Rezidivraten, bis hin zu 90% (16,69). Es ist deshalb erforderlich, mindestens 6 cm im Gesunden zu exzidieren (44).

TABELLE 6: Allgemeiner Therapieplan bei Weichteilsarkomen (67)

Bei regional begrenzter Erkrankung	Bei Metastasierung und/oder lokal nicht mehr angebarem Rezidiv
↓	↓
Onkologisch radikale Operation (möglichst Extremitäten- bzw. funktionserhaltend)	Zytostatische Polychemotherapie (evtl. in Kombination mit Operativen und / oder strahlentherapeutischen Maßnahmen)
↓	↓
Hochdosierte Nachbestrahlung (60-65 Gy Herddosis)	Bei Remission bzw. Stabilisierung: Resektion von Resttumoren (z.B. Lungenmetastasen)

Besonders dann, wenn Hauptgefäßnervenstränge nahe beim Tumor liegen, ist eine hinreichend radikale Exzision wegen der schon geschilderten Infiltration entlang dieser Leitungsbahnen oft nicht möglich (Seite 16). Dann ist, soweit Extremitäten betroffen sind, die Amputation klassische Therapie der Wahl (17,42,71). In Betracht kommen kann in diesem Falle allerdings auch eine Gefäßresektion mit vaskulärer Rekonstruktion (42).

Die Rezidivraten belaufen sich bei einfacher ("simple") Exzision oder Enukleation auf 40 bis 80 % (62) und bei großzügiger lokaler Resektion auf 25 bis 39 % (42,69,71). Bei der Amputation hingegen wird die Rezidivrate mit 18 % angegeben (17,42). Näherungsweise kann man sagen, daß die Hälfte sowohl der regionalen bzw. lymphogenen als auch der hämatogenen Metastasen innerhalb eines Jahres nach der operativen Behandlung auftritt (42,71).

In der Literatur weithin umstritten ist die Frage, ob und wann bei einem Sarkom der Extremitäten eine Erhaltung der Gliedmaße möglich bzw. eine Amputation geboten ist. Für eine häufigere Erhaltung der Gliedmaße spricht sich etwa Lindberg aus (52). Ebenfalls für eine weitgehende Indikation zur erhaltenden Chirurgie setzt sich Eilber ein (25). Dieser weist dabei insbesondere auf die heute gegebene Möglichkeit der Chemotherapie hin, insbesondere die mit Adriamycin.

Mit der ähnlich gelagerten Frage nach der Amputationsindikation bei Sarkomen der weiblichen Brust (konkret: beim malignen Fibrohistiozytom) befaßt sind die Arbeit von Langham (47).

Die bisher angewendete Strahlentherapie hat bei großen, makroskopischen Tumoren nur unzureichende Ergebnisse erbracht. Eine Ausnahme ist vielleicht das Liposarkom, welches gemeinhin als besonders strahlenempfindlich gilt (42).

Für die möglichst großzügige Resektion bzw. für eine Amputation (soweit geboten) ist die Bestrahlung jedenfalls kein adäquater Ersatz. Nichtsdestoweniger kann die Strahlentherapie als sinnvolle

palliative Maßnahme gelten, wenn der Tumor nicht im Gesunden beziehungsweise überhaupt nicht entfernt werden kann (42).

In gleicher Weise kommen schließlich die präoperative (75) sowie die postoperative, adjuvante Bestrahlung in Betracht. Darüber hinaus wird auch die Auffassung vertreten, daß die funktionserhaltende Operationsweise zusammen mit einer hochdosierten Nachbestrahlung zumindest lokal dieselbe Kontrolle des Krankheitsgeschehens gewährleisten kann wie die Amputation (67). Je nach Tumorstadium und Malignitätsgrad liegt hierbei die Lokalrezidivrate nach Lindberg zwischen 6 und 34% (52).

Im Hinblick auf ihre Chemotherapie-Sensibilität gelten die Weichteilsarkome als "Borderline Responder" (21), wobei besonders ermutigende Erfolge in der Behandlung kindlicher Tumoren erzielt wurden (21).

Eine Einführung in die Grundlagen und Möglichkeiten der internistischen Therapie der Weichteilsarkome schließt sich im folgenden Abschnitt an.

2. Chemotherapie im allgemeinen

In vereinfachender Darstellung sind Operation und Bestrahlung bei lokalisiertem Tumorgeschehen Therapie der Wahl (21,67), während lymphogen oder hämatogen verschleppte Tumorzellen, die bereits ubiquitäre Mikrometastasen gebildet haben, nur der internistischen Therapie zugänglich sind (21,67).

Gelingt es, den Patienten durch eine zytostatische Therapie in eine Teilremission oder einen stabilen Zustand zu bringen, sollte versucht werden, ihn durch Entfernung der restlichen Tumormassen krankheitsfrei zu machen (67). In Betracht kommt dann auch die Durchführung einer postoperativen, adjuvanten Chemotherapie (3,67,49a).

a) Zytologische Grundlagen

Zum besseren Verständnis der Probleme einer zytostatischen Therapie sollen zunächst bestimmte biologische und pharmakologische Zusammenhänge dargelegt werden. Behandelt werden dabei zwei Aspekte: Zum einen die oft spezifische Wirkung des Therapeutikums in einem bestimmten Stadium des Zellteilungszyklus (aa), zum anderen die therapierelevanten Besonderheiten der Tumorzerstörung durch Zytostatika (bb).

aa) Zellbiologie

Zytostatische Therapeutika wirken auf die Zelle - und zwar grundsätzlich auf die transformierte Krebszelle ebenso wie auf die gesunde - nur dann, wenn diese sich im proliferierenden Stadium befindet.

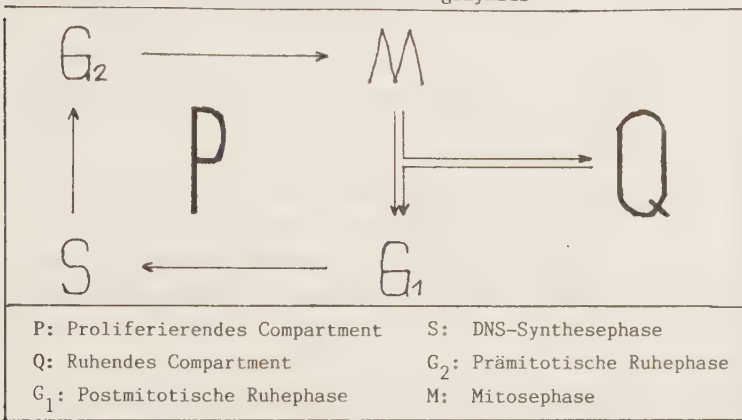
Zwangsläufig sind damit vornehmlich solche Gewebe Gegenstand unerwünschter Wirkungen der zytostatischen Therapie, die einer raschen Regeneration unterliegen (s.u. Seite 33).

Dabei wirken die unterschiedlichen Zytostatika bzw. Zytostatikagruppen teils mehr teils weniger spezifisch in bestimmten Teilungsstadien.

In Abbildung 1 auf Seite 29 ist ein Zellteilungszyklus in seinem Verlauf dargestellt, in Tabelle 7 auf Seite 29 findet sich eine Übersicht über die im CYVADIC-Protokoll verwendeten Substanzen nebst ihren biologischen Wirkungsweisen und ihrer spezifischen zellbiologischen Angriffsstelle.

Die erste sich hieraus ergebende Konsequenz ist danach, daß jede Substanz nur einen bestimmten Anteil der Tumorzellen in der für sie sensiblen Phase antrifft. Eine Dosissteigerung in überoptimale Bereiche ist im Hinblick auf dieses Problem wirkungslos.

Abbildung 1: Die Phasen des Zellteilungszyklus



Sinnvoll ist hingegen eine Kombination von Stoffen mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Teilungszyklus (29a). In gleicher Weise sinnvoll ist auch die Wiederholung der zytostatischen Therapie in einer Serie von Therapiestößen, diese Strategie ist aber Gegenstand des folgenden Kapitels "Kinetik der Tumorerstörung", S. 31).

Tabelle 7: Wirkungsweise der CYVADIC-Komponenten(29a,67)		
Zytostatikum	Gruppe	Wirkungsweise
Cyclophosphamid DTIC	Alkylanzien	Kovalente Brückenbildung zwischen DNS-Strängen; nicht phasenspezifisch
Vincristin	Vinca-Alkaloide	Verhindern Ausbildung des Spindelapparats; Wirkung in oder kurz vor der M-Phase
Adriamycin	Antibiotika	Interkalation in DNS-Strang - Windungen, verhindern Transkription
Für alle gilt, daß sie nur auf das proliferierende Compartment zytotoxisch wirken		

Der Lebenszyklus der Krebszelle weist die gleichen vier Phasen auf wie der Zyklus der normale Zelle. Gewisse Unterschiede gibt es zwar in der Dauer der jeweiligen Phasen, der Hauptunterschied zwischen normaler und transformierter Zelle liegt aber in einer Reihe von Eigenschaften der **Zellmembran** (7a).

Die Bedeutung solcher Unterschiede für eine gezielte Zerstörung von Tumorzellen ist zur Zeit noch nicht abzusehen; die Medikamente des Gottliebsschemas jedenfalls sind - wie die meisten gebräuchlichen Zytostatika - nicht in der Lage, in ihrem Angriffspunkt zwischen Tumorzellen und gesunden Zellen zu unterscheiden.

Erwähnt sei jedoch die auch in der Sarkombehandlung eingesetzte Kombination des Folsäureantagonisten Methotrexat (hochdosiert) mit Tetrahydrofolsäure (Citrovorumfaktor, Leucovorin®) als Antidot. Hier ist in gewissem Umfang ein selektiver Angriff auf die Tumorzellen zu erkennen. Diese spezifische Wirkung wird allerdings nicht durch das Zytostatikum selbst, sondern durch Leucovorin bewirkt.

Man nimmt dabei an, daß Leucovorin von den Tumorzellen nicht bzw. nur in geringerem Umfang aufgenommen wird; diese sind dann ungeschützt und werden im Gegensatz zu den gesunden Zellen von der hochdosierten Methotrexatgabe zerstört.

Aber auch beim Einsatz von Substanzen, welche - wie im CYVADIC-Schema - nicht speziell auf Tumorzellen wirken, kommt es nicht zu einer gleichsam wahllosen Zerstörung normaler und transformierter Zellen: Gerade im Gewebe eines schnell wachsenden Tumors befinden sich viele Zellen im proliferierenden Compartment und hier insbesondere in der hochempfindlichen S-Phase (29a). Allein aus diesem Grunde eliminieren die eingesetzten Zytostatika in überproportionalem Maße die Tumorzellen, verglichen mit dem normalen "Muttergewebe", von dem der Tumor abgeleitet ist.

bb) Kinetik der Tumorzerstörung durch Zytostatika

Die Wirkung der zytostatischen Therapie folgt einer Kinetik erster Ordnung, d.h. bei jedem Therapiezyklus wird ein bestimmter Prozentsatz der vorhandenen Tumorzellen zerstört (29 a).

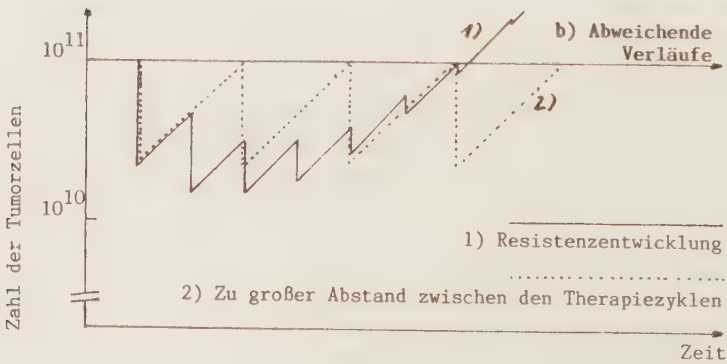
Wenn also von einem klinisch manifesten Tumor mit etwa 10^{11} Zellen (entsprechend 100g Tumormasse) im Idealfall in mehreren Therapiezyklen 99% der Zellen eliminiert worden sind (siehe Abbildung 2a auf Seite 32), dann bleiben immer noch 10^9 Zellen (entsprechend 1g Tumormasse) übrig.

Dies entspricht einer klinisch kompletten Tumorregression, eine Heilung ist es noch nicht. Die verbleibenden Zellen müssen – soll es nicht zum Aufflackern eines Rezidivs kommen – von der körpereigenen Abwehr zerstört werden.

In Abbildung 2a auf Seite 32 findet sich ein solcher Idealverlauf. Dabei ist stets damit zu rechnen, daß sich in der transformierten Zellpopulation resistente Stämme entwickeln, die im Therapieverlauf zunächst selektioniert werden und sich dann jeglicher Kontrolle entziehen (Kurve 1 in Abbildung 2b).

Mit Kurve 2 in Abbildung 2b soll schließlich gezeigt werden, wie wichtig es ist, im Verlauf einer zytostatischen Therapie den Abstand zwischen den Therapiezyklen richtig zu wählen. Therapiert man nämlich zu selten, dann reicht die Zelleliminierung im Therapiestoß bestenfalls aus, um die im therapiefreien Intervall eingetretene Zellvermehrung auszugleichen.

Abbildung 2: Schematische Darstellung der zyklischen
Chemotherapie
(Erläuterungen siehe Text, Seite 31)



b) Wirkung auf normales und malignes Gewebe

Wegen ihrer hohen Teilungsrate werden zwar in erster Linie Tumorzellen zerstört, aber auch bevorzugt solche Zellen, die physiologisch einer raschen Regeneration unterliegen. In Betracht kommen hier vor allem die Zellen des Knochenmarkes aber auch die Schleimhautzellen des Magen-Darm-Trakts und etwa die an der Haarbildung beteiligten Zellen der Haut.

Maßgeblich für die Verwendbarkeit eines Zytostatikums sind daher stets zwei Größen: Einmal die erwünschte Wirkung auf die Tumorzelle, zum anderen die unerwünschte auf die gesunden. Nebenwirkungen sind in logischer Konsequenz des vorstehend geschilderten Wirkungsmechanismus praktisch immer Schäden im Blutbild und Haarausfall. Hinzu kommen Übelkeit und Erbrechen, welche allerdings vorrangig auf eine direkte Reizung des Brechzentrums zurückzuführen sind (37a).

Hinzu kommen bei den unterschiedlichen chemotherapeutischen Präparaten spezifische unerwünschte Wirkungen, die bei einer Nutzen-Risiko-Abwägung mit zu berücksichtigen sind.

Im Falle des Gottlieb-Schemas (siehe unten Seite 36) ist dies vor allem die noch zu behandelnde kardiotoxische Wirkung einer der Hauptkomponenten, nämlich des Adriamycins (ADM).

c) Erfolgsbeurteilung

Für die Erfolgsbeurteilung wurden auf internationaler Ebene bestimmte, am Verhalten der Tumormanifestationen orientierte Kriterien entwickelt, die einen direkten Vergleich des therapeutischen Effekts unterschiedlicher Therapieprotokolle und Therapiedurchführungen an unterschiedlichen Zentren ermöglichen. Diese sind in Tabelle 8 auf der nächsten Seite mitgeteilt und liegen auch der vorliegenden Studie zugrunde.

Tabelle 8: Kriterien der Erfolgsbeurteilung

Maßgeblich ist jeweils die günstigste Gruppe, deren Voraussetzungen mindestens einmal im Therapieverlauf erfüllt sind

Vollremission (Complete remission = CR): Kein Tumornachweis für die Dauer von mindestens 4 Wochen; bei allen in Betracht kommenden klinischen, technischen und ggf. auch invasiven Untersuchungsmethoden sowie Laborwerten ist kein Indikator positiv.

Teilremission (Partial remission = PR): Die Flächenausdehnung der in die Ebene projizierten Tumormanifestationen ist für den Zeitraum von 4 Wochen um mindestens 50% verkleinert. Berücksichtigt werden lediglich solche Manifestationen, die in dieser Weise auch tatsächlich beurteilbar sind, d.h. in der Regel Lungenmetastasen. Neue Manifestationen dürfen nicht auftreten.

Stabilisierung (No change = NC): Für die Dauer von mindestens vier Wochen treten keine neuen Tumormanifestationen auf, und die bestehenden nehmen um nicht mehr als 25% zu.

Therapieversager (Progressive disease = PD): Alle übrigen (z.B. Zunahme um mehr als 25% und/oder Auftreten neuer Tumormanifestationen).

Die vorstehenden Kriterien basieren auf den Vorgaben der WHO (86) und entsprechen den UICC-Kriterien unter Berücksichtigung der seither veröffentlichten Literatur (50,67,83,88). Verwiesen wird im übrigen auch auf die Diskussion auf Seiten 118 ff)

3. Therapieprotokolle

Eine effektive zytostatische Therapie der Weichteilsarkome begann mit dem seit 1970 zur Verfügung stehenden Anthrazyklin Adriamycin, allein oder auch in Kombination mit anderen Zytostatika (1,2,24, 61). Frühere Versuche einer Chemotherapie der Weichteilsarkome waren erfolglos geblieben (24).

Die Adriamycin-Kombination, welche sich jetzt weltweit in der Behandlung der Weichteilsarkome durchgesetzt hat, ist die CYVADIC-Therapie nach Gottlieb, häufig mit Modifikationen des ursprünglichen Schemas.

Daneben wurden andere Polytherapien in großer Zahl erprobt, vor allem mit Adriamycin. Schönfeld u.a. (68) berichten etwa von einer Vergleichsstudie mit Adriamycin allein sowie einer Kombination von Vincristin, Adriamycin und Cyclophosphamid einerseits sowie Vincristin, Actinomycin D und Cyclophosphamid andererseits. Die besprochenen Kombinationen führten dabei zu keiner verbesserten Wirkung (im Vergleich zur Adriamycin-Monotherapie).

Von einem anderen Schema, nämlich Vindesinsulfat (VDS, auch die Abkürzung DVA ist gebräuchlich), Adriamycin und Cyclophosphamid (DAC) berichten Brenner u.a.(12); die Ansprechrate betrug in diesem Falle 48 %.

Von einer ähnlichen Kombination bei der Therapie des gemischten mesodermalen Sarkoms der Ovarien berichten Carlson und andere (18). Gegeben wurden Vincristin, Dactinomycin und Cyclophosphamid (VAC). Es handelte sich dabei um die postoperative Therapie metastasierter Sarkome, welche in Kombination mit Bestrahlungen durchgeführt wurde. Dabei wurden 5 von 12 Patienten für einen Zeitraum von mindestens 18 Monaten tumorfrei gehalten.

Weitere, bereits erprobte Kombinationstherapien sind: ALOMAD, d.h. Vincristin, Methotrexat (hochdosiert und unter Leucovorinschutz), Adriamycin und DTIC (54); CYOMAD, d.h. eine alternierende Anwendung von ALOMAD und dem noch ausführlich zu besprechenden Thera-

pieprotoll CYVADIC (54); Methotrexat (hochdosiert und unter Leucovorinschutz) mit Vincristin (80) und schließlich eine Kombination von Adriamycin und Cyclophosphamid unter gleichzeitiger Ganzkörper-Hypertermie (30).

Andere Studien berichten über die Anwendung von Methotrexat (15) oder Cisplatin (6,11,27,52), zum Teil in Verbindung mit Adriamycin (27), Epirubicin (57) oder Ifosfamid (6). Ein weiteres Medikament, das bei der Behandlung von Weichteilsarkomen Anwendung findet, ist Carminomycin (10).

Das gerade erwähnte Epirubicin ist im übrigen ein Adriamycinderivat, von dem man sich bei gleicher Wirksamkeit eine geringere Kardiotoxizität erhofft als beim Adriamycin selbst (67a).

Bei alledem kann Adriamycin bzw. die Adriamycin-Kombination CYVADIC nach derzeitigem Kenntnisstand weiterhin als Standardtherapie gelten. In mehreren Studien hat sich herausgestellt, daß es kaum noch eine internistische Therapiechance gibt, wenn ein Tumor sich einmal als resistent gegen Adriamycin gezeigt hat (5,15).

4. Die Chemotherapie nach Gottlieb (CYVADIC)

a) Die Entwicklung des Therapieprotokolls

Gottlieb selbst beschreibt die nach ihm benannte Kombinationstherapie erstmalig in "Adriamycin used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas" (32). Diese Arbeit läßt die Entwicklung des CYVADIC-Schemas (Cyclophosphamid, Vincristin, Adriamycin, DTIC) recht anschaulich erkennen.

Den letzten Schritt in der Entwicklung dieser Kombination beschreibt Gottlieb wie folgt: " Im Hinblick darauf, daß die Hinzunahme von Vincristin (nämlich zur davor entwickelten Kombination von Adriamycin und DTIC) unsere Ansprechrate mit Ausnahme weniger

Diagnosen (Fibrosarkom, Rhabdomyosarkom und undifferenziertes Sarkom) nicht verbessert hatte, beschlossen wir zu prüfen, ob unsere Gesamteffektivität durch Hinzunahme einer vierten Substanz, nämlich Cyclophosphamid, verbessert werden könnte, dessen Wirkung bei Sarkomen bekannt ist".

Tabelle 9: CYVADIC-Polychemotherapie der Weichteilsar- kome nach Gottlieb	
Dieses Protokoll entspricht der ursprünglichen, von Gottlieb vorgestellten Form (32). Zu den zwischenzeitlich entwickelten Abweichungen siehe Tabelle 10 (Seite 39); zu dem Schema, das der vorliegenden Untersuchung zugrundeliegt, siehe Tabelle 16 (Seite 49).	
Cyclophosphamid:	500 mg/m ² i.v. (Tag 1)
Vincristin:	1,5 mg/m ² i.v. (Tag 1 bis Tag 5 täglich)
Adriamycin:	50 mg/m ² i.v. (Tag 1)
DTIC:	250 mg/m ² i.v. (Tag 1 bis Tag 5 täglich)
Wiederbeginn jeweils an Tag 22 des Vorzyklus	

Allerdings nahm durch die Hinzunahme von Cyclophosphamid auch die Myelotoxizität erheblich zu, die myelosuppressive Wirkung währt aber in der Regel nur eine kurze Zeit, es gab wenig Infektionszwischenfälle, und tödliche Komplikationen blieben extrem selten (65).

Gottlieb selbst gibt in der vorzitierten Arbeit (32) die Wirksamkeit der von ihm entwickelten Kombinationstherapie mit einer Vollremissionsrate von 14% und einer Gesamtansprechrate (Vollremissionen plus Teilremissionen) von 55 % an, bezogen auf Weichteilsar- kome und Knochensarkome.

Für Weichteilsarkome allein lag die Gesamtansprechrate sogar bei 59%. Zur exakten Definition der hier eingeführten Begriffe Vollremission (complete remission) und Teilremission (partial remission) siehe Tabelle 8 auf Seite 34.

In der Folge wurden zahlreiche Berichte über Erfahrungen mit dem CYVADIC-Schema veröffentlicht, teilweise mit geringfügigen Modifikationen des Therapieprotokolls (siehe Tabelle 10 auf Seite 39).

Bereits Gottlieb selbst hatte in seiner grundlegenden Arbeit von 1975 (32) eine Modifizierung vorgestellt (siehe Tabelle 10, Nr.2); diese in Tabelle 10 in Anmerkung 6 und 7 erläuterten Modifikationen beruhten im wesentlichen auf der Erkenntnis, daß die gleichzeitige Gabe von Vincristin und Cyclophosphamid der sukzessiven Gabe unterlegen ist. Aus dieser Grunde wurden Cyclophosphamid und Adriamycin erst am 2. Tag gegeben. Vincristin wurde darüber hinaus beginnend mit Tag 1 des ersten Zyklus einmal wöchentlich für 7 Wochen verabreicht.

Wie jedoch die Zusammenstellung in Tabelle 10 erkennen läßt, wurde diese Alternative offensichtlich nicht weiterverfolgt.

Im Gegensatz dazu setzten sich zwei andere Modifikationen mehr und mehr durch, die ihren Ursprung in der begrenzten Durchführbarkeit des ursprünglichen Therapieprotokolls haben dürften. Bei Gottlieb nämlich wurden die Therapiezyklen noch in dreiwöchigem Abstand durchgeführt, allerdings mit der Maßgabe, daß bei fehlender Knochenmarkserholung eine Intervallspreizung erforderlich wurde.

Pinedo ging nun erstmals im Jahre 1979 (63) und dann mit einer geringfügigen Änderung 1984 (61) dazu über, von vornherein ein vierwöchiges Intervall vorzusehen (Tabelle 10 auf Seite 39). Die zuletzt genannte, von Pinedo 1984 veröffentlichte Form des Gottliebschemas entspricht auch dem in Großhadern bereits seit 1977 verwendeten Therapieprotokoll (siehe Tabelle 16 auf Seite 49).

b) Ansprechraten

Die von verschiedenen Autoren angegebenen Ansprechraten (CR+PR) nach CYVADIC-Behandlung schwanken in einem sehr weiten Bereich, nämlich zwischen 15 und 59 Prozent (siehe die nachstehende Tabelle 10).

TABELLE 10: Ergebnisse der CYVADIC-Therapie

Nr.	Autor	Jahr	Protokoll**	CR	PR	NC	CR+PR
1*	Gottlieb	1975 (32)	s.Tab. 7	15%	44%		59 % 118
2.	Gottlieb	1975 (32)	Anm.1,2	16%	40%		56 % 85
3.	Benjamin	1976 (4)	Anm.1,2	13%	33%	27%	46 % 178
4.	Giuliano	1978 (31)	Anm.3	10%	5%		15 % 20
5.	Pinedo	1979 (63)	Anm.4,5,6	13%	24%		37 % 60
6*	Yap	1980 (88)	Anm.7				50 % 125
7.	Karakousis	1982 (43)	Anm.3	7%	20%		27 % 41
8.	Pinedo	1984 (61)	Anm.5,6	17%	21%	29%	38 % 84
Gesamtansprechrates (Summe 1 bis 8; $\bar{x}$):							46 % 711

Durchschnittliche Ansprechrates ($\bar{x}$) aus Studie 1 bis 8 (ohne Berücksichtigung der jew. Patientenzahl): 41 %

* Die Studie von Gottlieb umfaßt Weichteilsarkome und Knochensarkome und weist eine Gesamtansprechrates von 55% auf. Die hier wiedergegebenen Werte beziehen sich ausschließlich auf Weichteilsarkome. Entsprechendes gilt für Yap.

** Protokoll: Soweit nachstehend keine Änderungen angemerkt sind, erfolgte die Therapie nach der in Tabelle 7 mitgeteilten Schema.

Anm.1: CPM und ADM an Tag 2 statt an Tag 1.

Anm.2: VCR 1.5 mg/m² (max 2 mg) an Tag 1, dann wöchentlich für 7 Wochen

Anm.3: VCR 1 mg/m² an Tag 1 und an Tag 5

Anm.4: VCR 1.4 mg/m² an Tag 1

Anm.5: VCR 1.5 mg/m² (max 2 mg) nur an Tag 1

Anm.6: Wiederbeginn der Therapie jeweils am 29. Tag des vorangehenden Zyklus (ggf. nach Kontrolle der entsprechenden Laborparameter)

Anm.7: Bei einem Granulozytenabfall nicht unter 1000/mm³ und einem Thrombozytenabfall nicht unter 100000/mm³ Dosissteigerung, nämlich ADM: +10 mg/m²; CPM: +100 mg/m²; DTIC: +5x50 mg/m²

Dementsprechend unterschiedlich wird die Effektivität des Therapieschemas beurteilt. Giuliano, der eine Erfolgsquote von nur 15% erzielen konnte, überschreibt etwa seinen Bericht: "Failure of Combination Chemotherapy (CAVADIC) in Metastatic Soft Tissue Sarcomas" (31). Allerdings bezieht sich die Arbeit von Giuliano nur auf 20 Patienten insgesamt, so daß ein Wert von 15% gerade 3 Patienten entspricht und damit kaum aussagekräftig ist.

Andererseits wurden die hervorragenden Ergebnisse von Gottlieb (Tabelle 10 auf Seite 39, Nr.1 und 2) sowie von Yap (Tabelle 10 Nr.6) von den übrigen Autoren nicht erreicht. Für Gottlieb und Yap, die ihre Studien im übrigen im Rahmen desselben Teams veröffentlicht haben, sprechen allerdings die großen Fallzahlen ihrer Prüfungen, welche in der gemittelten Gesamtansprechrate der Tabelle 10 ja auch zu einem auf 46% erhöhten Durchschnittswert führen.

Der Mittelwert aus den Ansprechraten der in Tabelle 10 wiedergegebenen Studien (ohne Berücksichtigung der jeweiligen Fallzahlen) liegt dabei mit 41% um 5% unter der besagten Gesamtansprechrate.

Auf dem Boden der vorgegebenen Kriterien zur Erfolgsbeurteilung ist möglicherweise eine Ansprechrate von 35 bis etwa 45 Prozent realistisch, wie sie etwa Bramwell langfristig für erreichbar hält (10a).

Soweit in vorliegenden Studien die Erfolgsbeurteilung der Gottlieb-Therapie nach den unterschiedlichen Sarkom-Typen aufgeschlüsselt ist, divergieren die Ansprechraten in einem Ausmaß, welches keine einheitliche Beurteilung zuläßt (siehe die nachstehende Tabelle 11).

Tabelle 11: Ansprechrate (CR+PR) bei CYVADIC-Therapie, aufgeschlüsselt nach dem Zelltyp(in Klammern die jeweilige Gesamtfallzahl)

Tumor	Gottlieb(32)	Yap(88)	Pinedo(61)*
Mal. Fibrohistiozytom			34% (29)
Fibrosarkom	57% (23)	48% (21)	37% (19)
Liposarkom	60% (10)	42% (12)	33% (15)
Leiomyosarkom	68% (28)	58% (31)	20% (35)
Rhabdomyosarkom	67% (15)	54% (13)	25% (4)
Angiosarkom	80% (5)	60% (5)	11% (9)
Synoviales Sarkom	67% (3)	50% (2)	29% (7)
Mal. Mesotheliom	33% (6)	33% (6)	0% (2)
Undifferenziert	40% (15)	56% (9)	17% (6)
Neurofibrosarkom	62% (13)	69% (13)	17% (6)
Andere		23% (13)	27% (30)
Insgesamt	59% (118)	50%(125)	27%(162)

* Es handelt sich hier um die gleiche Studie wie in Tabelle 10 Ziffer 8. Allerdings bezieht sich die dort angegebene Remissionsrate nur auf den Teil der Patienten, die eine CYVADIC-Therapie nach Gottlieb erhalten haben. Die hier wiedergegebenen Angaben hingegen enthalten auch Werte einer Parallelgruppe, in der die CYVADIC-Komponenten in anderer Anordnung verabreicht wurden ("ADIC/CYV": alternierende Gabe von ADM/DTIC = ADIC und CPM/VCR = CYV)

Eine Aufschlüsselung nach Vollremissionen und Teilremissionen liegt im Bezug auf die Histologie des Tumors nur aus den Studien von Gottlieb (32) bzw. Yap (88) vor. Die Zahlen der jeweiligen Vollremissionen sind in der Tabelle 11a auf der nächsten Seite aufgeführt.

Wesentlich deutlicher als die Ansprechraten der Weichteilsarkome untereinander unterscheiden sich schließlich die der Weichteilsarkome von denen der Knochensarkome. In Tabelle 11 b ist die diesbezügliche Aufstellung aus den Studien von Yap und Gottlieb wiedergegeben, wobei allerdings die Knochensarkome nur sehr kleine Fallzahlen aufweisen.

Tabelle 11a: Vollremissionen unter Gottliebtherapie, aufgeschlüsselt nach dem Zelltyp (Vollremissionen/Gesamtfallzahl)

Tumor	Gottlieb (32)	Yap (88)
Fibrosarkom	4/23	4/21
Liposarkom	1/10	1/12
Leiomyosarkom	2/28	4/31
Rhabdomyosarkom	6/15	5/13
Angiosarkom	0/ 5	0/5
Synoviales Sarkom	0/ 3	0/2
Mal. Mesotheliom	0/ 6	1/6
Neurofibrosarkom	3/13	4/13
Undifferenzierte	2/15	2/9

Tabelle 11 b: Therapiesensibilität (CYVADIC-Schema)* von metastasierenden Weichteil- und Knochensarkomen

Angegeben ist jeweils die Ansprechrates (CR + PR), in Klammern jeweils die Gesamtfallzahl

Autor (Studie)	Knochensarkome	Weichteilsarkome
Gottlieb (32)	27 % (n = 8)	59 % (n = 118)
Yap (88)	20 % (n =15)	50 % (n = 125)

*vgl. hierzu auch die Anmerkung * zu Tabelle 10 auf Seite 41

c) Überlebenszeit und Lebensqualität

Primäres Kriterium der Erfolgsbeurteilung ist die Ansprechrates (wie in Tabelle 8 auf Seite 34 erläutert), da durch diese ein unmittelbares Maß für die Reaktion des Tumors auf die Zytostatikagabe gegeben ist.

Geboten ist darüber hinaus aber auch die Erfassung der Überlebenszeit und der Lebensqualität. Diese Kriterien werden zwar von einer Reihe von Faktoren beeinflußt, die unabhängig sind von der eigentlichen Wirkung des Medikaments auf die Tumorzelle (so etwa Alter und Allgemeinzustand); sie sind dafür aber unmittelbarer Ausdruck des letzlichen Therapiezieles, nämlich des Nutzens für den Patienten.

Um zunächst für die Überlebenszeit einen aussagekräftigen Parameter zu erhalten, empfiehlt es sich, diese nicht nur von der Diagnosestellung, sondern vor allem auch vom Therapiebeginn an zu berechnen (88).

Tabelle 12 zeigt eine diesbezügliche Statistik mit Werten von Yap und Pinedo, bei welcher der noch zu diskutierende Umstand auffällt, daß die Gruppen NC (no change) und PR (partial remission) weitgehende Gemeinsamkeiten aufweisen, während die Gruppe der primären Therapieversager (PD) deutlich schlechter abschneidet.

Tabelle 12: Mediane Überlebenszeit von CYVADIC-Patienten		
Autor	Yap (88)	Pinedo (61)
CR	90 Wochen	130 Wochen
PR	69 Wochen	54 Wochen
NC	43 Wochen	56 Wochen
PD	13 Wochen	23 Wochen

Die Erfassung der Lebensqualität zielt unmittelbar auf die Frage ab, ob der Patient die gewonnene Zeit auch als tatsächlichen Gewinn empfindet bzw. empfinden kann. Dies hängt fraglos ganz wesentlich von der Haltung des Patienten ab, insbesondere von seiner

Tabelle 13: Kriterien zur Beurteilung der Leistungsfähigkeit nach dem Karnofsky-Index (43a)

Der Patient ist zu normaler Betätigung und Arbeitsverrichtung in der Lage, bedarf keiner besonderen Betreuung, hat keine Beschwerden und keine Krankheitssymptome	100 %
Bei normaler Leistungsfähigkeit zeigt der Patient minimale Krankheitssymptome	90 %
Der Patient ist zu normaler Betätigung mit Anstrengung in der Lage; er zeigt geringe Krankheitssymptome	80 %
Der Patient sorgt für sich selbst, ist aber zu normaler Betätigung und Arbeitsleistung nicht in der Lage	70 %
Der Patient braucht gelegentlich Hilfe, ist aber weitgehend in der Lage, für sich selbst zu sorgen	60 %
Der Patient braucht Hilfe in erheblichem Ausmaß und häufig medizinische Betreuung	50 %
Der Patient ist bettlägerig und braucht besondere Betreuung	40 %
Der Patient bedarf stationärer Betreuung, obwohl der Tod nicht unmittelbar bevorsteht	30 %
Der Patient bedarf aktiver lebenserhaltender Maßnahmen	20 %
Der Patient liegt im Sterben	10 %
Der Patient ist tot	0 %

Bereitschaft und seiner Fähigkeit, die physischen und psychischen Belastungen des fortgeschrittenen Tumorleidens und der zytostatischen Therapie zu ertragen.

Ein quantifizierbares Maß für die objektiven Voraussetzungen ist hier der "Karnofsky-Index" (siehe die vorstehende Tabelle 13).

d) Unerwünschte Wirkungen

Die Kontrolle der unerwünschten Wirkungen muß im Hinblick auf die grundsätzliche Wirkungsweise der Chemotherapie (s.o. Seiten 27 ff) in jedem Falle eine Kontrolle des Blutbildes einschließen, um die myelotoxische Wirkung zu erfassen, wie sie bei den eingesetzten Zytostatika gemeinhin zu beobachten ist (s. Tabellen 14 und 15).

Hinzu kommen Übelkeit und Erbrechen, die unter der Therapie mit CYVADIC bei fast allen Patienten beobachtet werden (31,88). Darüber hinaus ist bei der Therapie nach Gottlieb auf die hier häufig auftretenden Neuropathien zu achten (88), da Vincristin neurotoxisch wirkt.

Tabelle 14: Medianer Abfall der Leukozyten bzw. Granulozyten und Thrombozyten unter der Therapie mit CYVADIC; Yap 1980 (88)					
Angegeben ist jeweils der Nadir (Wert/Tag) in den Therapiezyklen 1, 2, 3 und 6					
Parameter	1. Zy.	2. Zy.	3. Zy.	6. Zy	
Leukozyten	2.2/14	2.4/14	2.3/14	1.7/14	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Granulozyten	1.1/14	1.5/14	1.0/14	0.7/14	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Thrombozyten	198/13	200/14	180/14	185/14	$\times 10^3/\text{mm}^3$
Im Mittel wurde durchgehend die volle Dosis gegeben. Ab dem 2. Zyklus mit einer Streuung von 60 bis 120% (vgl. Anm.7 in Tabelle 10, welche das Therapieprotokoll dieser Studie enthält)					

Tabelle 15: Granulozyten- und Thrombozytenabfall bei CYVADIC-Therapie, aufgegliedert nach dem je- weiligen Therapieerfolg; Gottlieb 1975 (32)*						
	Abs.Granulozytennadir** (Zur Zahl des jew. Zyklus liegen keine Angaben vor)			Abs.Thrombozy.nadir***		
	>1000	500-1000	<500	>100	50-100	<50
CR	6	5	8	13	5	1
PR	25	20	11	44	9	3
NC	14	6	9	26	4	3
PD	15	9	6	26	4	0
Angegeben ist jeweils die absolute Zahl der entsprechen- den Patienten * Es handelt sich hier um die gleiche Studie wie in Tab.9 Zif. 1 (dort 118 Patienten). Hier insgesamt 136 Patienten, da die in Tabelle 9 nicht enthaltenen 18 Patienten mit Knochensarkom in diese Statistik mit eingegangen sind (vgl. Tabelle 9 Anm.)* ** Angabe jeweils in Zellzahl / mm³ *** Angabe jeweils in Zellzahl x 10³ / mm³						

Ein besonderes Problem der CYVADIC-Behandlung ist schließlich die Kardiotoxizität von Adriamycin. Zu unterscheiden ist dabei zwischen der akuten, dosisunabhängigen, die sich in Herzrhythmusstörungen äußert und der chronischen, dosisabhängigen, die zu einer oft therapierefraktären kongestiven Kardiomyopathie führt (67).

Bei Einhaltung der im CYVADIC-Protokoll vorgesehenen kumulativen Adriamycin-Gesamtdosis von 550 mg/m² kommen Kardiomyopathien relativ selten vor, nach Yap etwa nur in 2% der Fälle (88). Bei einer Überschreitung dieser Grenzdosis steigen entsprechende Zwischenfälle jedoch sprunghaft an (67).

Zur Kontrolle einer kardiotoxischen Adriamycinwirkung eignet sich neben echokardiographischen (15a) und nuklearmedizinischen (64a) Methoden die Bestimmung des systolischen Zeitintervalls (STI = systolic time interval, 51a).

Allerdings gibt es auch Stimmen, die vor den Gefahren einer voll-dosierten ADM-Therapie warnen. Dresdale (22) etwa schildert eine prospektive Studie mit 101 Patienten, die postoperativ eine adjuvante ADM-Therapie mit einer kumulativen Gesamtdosis zwischen 430 und 600 mg/m² erhielten.

Eine klinisch manifeste Kardiomyopathie sei in 14 Fällen (14%), subklinische, nur angiographisch und in Belastungstests feststellbare Kardiomyopathien seien in 32 weiteren Fällen aufgetreten (wobei aus der asymptomatischen Gruppe überhaupt nur 61 Patienten weiter untersucht wurden).

Insgesamt ergibt sich daraus eine Häufigkeit manifester und nicht manifester unerwünschter Wirkungen auf das Herz von 61%. Inwieweit allerdings solche Berichte für die Indikationsstellung zur CYVA-DIC-Therapie Bedeutung erlangen können, wird ggf. in der abschließenden Diskussion zu erörtern sein.

Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf die derzeitigen Bemühungen um diagnostische Verfahren, welche eine laufende kardiologische Überwachung des Adriamycinpatienten und damit eine individuelle Therapieführung ermöglichen (51a, 64a, 15a).

B CYVADIC-THERAPIE AM KLINIKUM GROßHADERN

Am Beginn der vorliegenden Untersuchung stand die systematische, retrospektive Auswertung der Krankenblätter aller Patienten, die im Untersuchungszeitraum in der III. Medizinischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität in München-Großhadern wegen eines Weichteilsarkoms zur stationären Behandlung aufgenommen wurden.

In die eigentliche Studie gingen dabei diejenigen Patienten ein, welche mit dem CYVADIC-Schema nach Gottlieb behandelt wurden (zu der Form des in Großhadern verwandten Protokolls siehe Tabelle 16 auf Seite 49).

Die jeweilige Therapie erfolgte in den Jahren 1977 bis 1982, Überlebensdaten der Patienten konnten bis zum Herbst 1985 berücksichtigt werden.

Im Vordergrund steht eine doppelte Fragestellung, nämlich zum einen der Therapieerfolg, zum anderen die Nebenwirkungsrate, bezogen auf die jeweilige Komponente des Therapieprotokolls bzw. auf das hierdurch typischerweise geschädigte Organ bzw. Organsystem.

I Material und Methoden

1. Therapieprotokoll

Der Untersuchung liegt das in der nachstehenden Tabelle 16 mitgeteilte Therapieprotokoll zugrunde, welches im wesentlichen dem inzwischen auch von Pinedo vorgestellten entspricht (s.o. Tabelle 10, Nr. 8 auf Seite 39).

Tabelle 16: Das der Untersuchung zugrundeliegende CYVA-DIC-Protokoll

Cyclophosphamid:	500 (350) mg/m ² i.v. (Tag 1)
Vincristin:	1,5 (1) mg/m ² (max. 2mg) i.v. (Tag 1)
Adriamycin:	50 (35) mg/m ² i.v. (Tag 1) max. 550 (385) mg/m ² *
DTIC:	250 (175) mg/m ² i.v. (Tag 1 bis 5 tägl.)

In Klammern die Dosierung bei Patienten über 60 Jahren

* kumulative Höchstdosis

Wiederbeginn jeweils am 29. Tag des vorangehenden Zyklus

2. Auswertung der Krankenblätter

Zusammengestellt wurde zunächst eine Reihe von statistischen Aussagen zum Patientengut: Alter und Geschlecht, Art des Tumors, Primärsitz und metastatische Manifestationen, Durchführung der Therapie und dergleichen mehr. Bei der weiteren Auswertung wurde sodann unterschieden zwischen dem Therapieerfolg und dem Auftreten unerwünschter Wirkungen.

a) Therapieerfolg

Ermittelt wurde für jeden Patienten der Therapieerfolg im Sinne der Tabelle 8 auf Seite 34 sowie die jeweilige Remissionsdauer. Zu diesem Zwecke wurden die im Krankenblatt enthaltenen Angaben zum Primärtumor, die Röntgenbefunde (vor allem die der Lunge) und schließlich sonstige, in der Krankengeschichte enthaltene Hinweise verwertet.

Gut dokumentiertes Standardmaß ist dabei in aller Regel die Entwicklung der Lungenmetastasen. Da jedoch im Sinne der hier maßgeblichen Beurteilungskriterien eine Progredienz jeder Tumormanifestation zu berücksichtigen ist, konnte die Verlaufsbeobachtung nicht auf diesen einen, wenn auch besonders geeigneten Parameter beschränkt werden.

Darüber hinaus wurde der Therapieerfolg am Ort der jeweiligen Tumormanifestationen festgestellt (Lokalrezidive, Metastasen). Soweit diese einer direkten Messung im Sinne von Tabelle 8 auf Seite 34 nicht zugänglich waren, wurde die Tumormasse in entsprechender Weise abgeschätzt.

Es wurde festgestellt, in welcher Remissionsstufe (CR, PR, NC oder PD) das Tumorgeschehen sich bei Beendigung der Therapie befand und wie lange es bei nichtprogredienten Tumoren bis zum Beginn erneuter Progredienz dauerte.

Notiert wurde schließlich auch eine eventuelle Folgetherapie sowie die Überlebenszeit der Patienten. Der Verlauf konnte dabei gegebenenfalls bis zu drei Jahren nach Beendigung der letzten Therapie berücksichtigt werden.

Im Hinblick auf die Qualität eines therapeutisch erzielten Zeitgewinns wurde für die Patienten, die drei Monate zumindest im Sinne einer No-change-Reaktion auf die Therapie "ansprachen", der Karnofsky-Index festgehalten (siehe Tabelle 13 auf Seite 44). Soweit dieser ausdrücklich im Krankenblatt des Klinikums Großhadern vermerkt war, wurde die dortige Wertung übernommen, soweit dies nicht der Fall war, wurde er auf der Grundlage der dokumentierten Anamnesen und Befunde in entsprechender Weise abgeschätzt.

b) Unerwünschte Wirkungen

Die Dokumentation und Beurteilung der Nebenwirkungen stützt sich auf zwei Methoden. Zum einen wurden die Laborparameter des zu kontrollierenden Organsystems erfaßt: Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin und Thrombozyten.

Zum anderen wurden Therapieabbrüche, Dosiserniedrigungen und Intervallspreizungen sowie der jeweilige Grund für das Abweichen vom vorgegebenen Therapieschema notiert. Hierdurch konnte die Bedeutung vor allem solcher unerwünschter Wirkungen festgestellt werden, die nicht unmittelbar quantifizierbar sind, insbesondere Polyneuropathien sowie Übelkeit und Erbrechen.

Berücksichtigt wurde schließlich, daß die neurotoxische Wirkung einer Therapie nach Gottlieb im wesentlichen auf die Komponente Vincristin zurückzuführen ist. Damit sind Dosisreduktion bzw. Absetzen dieses Medikaments für die Neurotoxizität ein indirektes, aber doch recht verlässliches Maß.

Im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Therapie war für jeden Therapiezyklus die Feststellung erforderlich, ob und ggf. inwieweit die volle, protokollgerechte Dosierung verabreicht wurde bzw. nicht verabreicht werden konnte.

Die hiernach maßgebliche Dosierung wurde in jedem Falle anhand der Angabe von Größe und Gewicht des Patienten im Krankenblatt ermittelt. Die in diesem Rahmen erforderliche Feststellung der Körperoberfläche aus den beiden vorgegebenen Parametern erfolgte auf der Grundlage des in Abbildung 3 wiedergegebenen Nomogramms (S. 54).

Die Zellzählung (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) erfolgte in der Regel mit dem Coulter-Counter des Instituts für klinische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität (Direktor: Professor Dr. M. Knedel). Die Blutentnahmen fanden alle morgens zur jeweils selben Uhrzeit statt.

Für Tage, die auf diese Weise nicht belegt werden können, wurden andere Messungen herangezogen, wie etwa die notfallmäßige Zellzählung im Klinikum Großhadern oder aber die im therapiefreien Intervall vom Hausarzt vorgenommene Laborwertbestimmung. Die so gewonnenen Werte wurden im Auswertungsprotokoll entsprechend gekennzeichnet.

2. Datenverwertung und Statistik

Zur zahlenmäßigen Erfassung des Therapieerfolgs wurden im Sinne der in Tabelle 8 (Seite 34) mitgeteilten Remissionskriterien zunächst vier Gruppen gebildet (CR, PR, NC, PD). Die Fallzahl der jeweiligen Gruppe wurde festgestellt und in Prozentwerte umgesetzt.

Überlebenszeiten, Remissionsdauer und die Intervalle von Zyklusbeginn zu Zyklusbeginn wurden jeweils im Medianwert dargestellt.

Im übrigen wurde die mediane Überlebenszeit zum jeweiligen Remissionskriterium in Bezug gesetzt, um auch auf diesem Wege die prognostische Bedeutung der Remissionsbeurteilung zu überprüfen.

Unerwünschte Wirkungen wurden, soweit sie quantifizierbar sind, für den jeweiligen Tag im Zyklus bzw. für den jeweils ersten Zyklustag im gesamten Therapieverlauf unter Angabe der Standardabweichungen gemittelt und zusätzlich im Medianwert dargestellt. Soweit dies für eine sinnvolle Auswertung erforderlich schien, wurde auch der Modalwert (Dichtemittel D) bestimmt (64).

Quantifizierbar in diesem Sinne ist vor allem die Veränderung des Blutbildes, d.h. die myelotoxische Wirkung, durch Messung der Leukozyten, der Thrombozyten, der Erythrozyten und des Hämoglobins.

Andere unerwünschte Wirkungen (so Kardiotoxizität, Übelkeit und Erbrechen) wurden qualitativ erfaßt und in Prozent der Gesamtzahl der Fälle ausgewiesen.

Die Definitionen der hier verwandten Größen sind nachstehend zusammengestellt:

Arithmetisches Mittel $\bar{x}$:

$$\bar{x} = 1/n \cdot \sum_{i=1}^n x_i; \quad n = \text{Anzahl der Werte } x_1; x_1, x_2, \dots: \text{Werte}$$

Standardabweichung σ_x :

$$\sigma_x = \sqrt{1/n \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}; \quad \text{Def. von } x_i, \bar{x} \text{ und } n \text{ wie vorstehend}$$

Medianwert M aus einer geordneten Menge von n Werten:

a) n ist ungerade:

Der Wert, der übrigbleibt, wenn man (n-1)/2 mal jeweils paarweise den größten und den kleinsten Wert streicht

b) n ist gerade:

Das arithmetische Mittel der beiden Werte die übrigbleiben, wenn man (n-1)/2 mal jeweils paarweise den größten und den kleinsten Wert streicht

Modalwert D:

D: Derjenige Wert aus einer beliebigen Wertemenge, der am häufigsten vorkommt (64).

Zur Veranschaulichung der ermittelten Überlebenszeiten wurden schließlich die Überlebenskurven nach Kaplan/Meier bestimmt (41a). Die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Abhängigkeit von der Zeit ($\hat{S}(t)$) wird dabei durch folgende Gleichung beschrieben:

$$\hat{S}(t_i) = \prod_{(t_j \leq t_i)} \left(1 - \frac{d_j}{N_j}\right)$$

t_j = j-ter Zeitpunkt mit Todesfall; die Zeiten sind aufsteigend geordnet

d_j = Zahl der Todesfälle zur Zeit t_j

N_j = Zahl der Patienten in der Studie zum Zeitpunkt $t_j - \epsilon$; die d_j sind also noch in N_j enthalten (ϵ steht für einen beliebig kleinen Wert >0).

Abbildung 3: Nomogramm zur Ermittlung der Körperoberfläche Erwachsener nach DuBois und DuBois (67)



Man verbindet Körpergröße und Gewicht durch eine Gerade. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der mittleren Skala ergibt die Körperoberfläche

II Patientengut

Im Erhebungszeitraum wurden im Klinikum Großhadern, vornehmlich in der III. Medizinischen Klinik, insgesamt 55 Patienten behandelt, die an einem Weichteilsarkom litten (s. Tabelle 17)

Tabelle 17: Häufigkeitsverteilung der Tumorarten

Hämangiosarkome	3	(6%)
Hämangioperisarkome	2	(4%)
Neurogenes Sarkom	1	(2%)
Maligne Fibrohistiozytome	9	(16%)
Fibrosarkome	3	(6%)
Liposarkome	11	(20%)
Mesotheliome	7	(12%)
Rhabdomyosarkome	3	(6%)
Leiomyosarkome	8	(14%)
Spindelzellsarkom	1	(2%)
Synoviale Sarkome	2	(4%)
Organlokalisierendes Sarkom (Schilddrüse, Uterus)	2	(4%)
Nicht klassifizierbar	3	(6%)
Gesamtzahl	55	(100%)

Die Altersverteilung des Patientenguts entspricht den in der Literatur mitgeteilten Werten: Der Gipfel liegt mit $n = 9$ in der Gruppe der 56- bis 60-jährigen, es gibt jedoch bereits bei den 20- bis 35-jährigen ein erstes Plateau von durchschnittlich 4 Patienten pro 5-Jahres-Gruppe und ein zweites Plateau bei den 35- bis 60-jährigen mit durchschnittlich 6 Patienten pro 5-Jahres-Gruppe (im einzelnen siehe Abb.4 auf der Seite 56).

Die Geschlechtsverteilung weist keinen signifikanten Unterschied auf (Abb.5, ebenfalls auf Seite 56).

Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten mit einem Weichteilsarkom

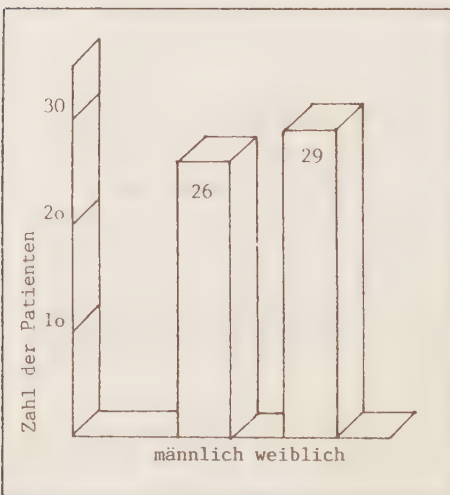
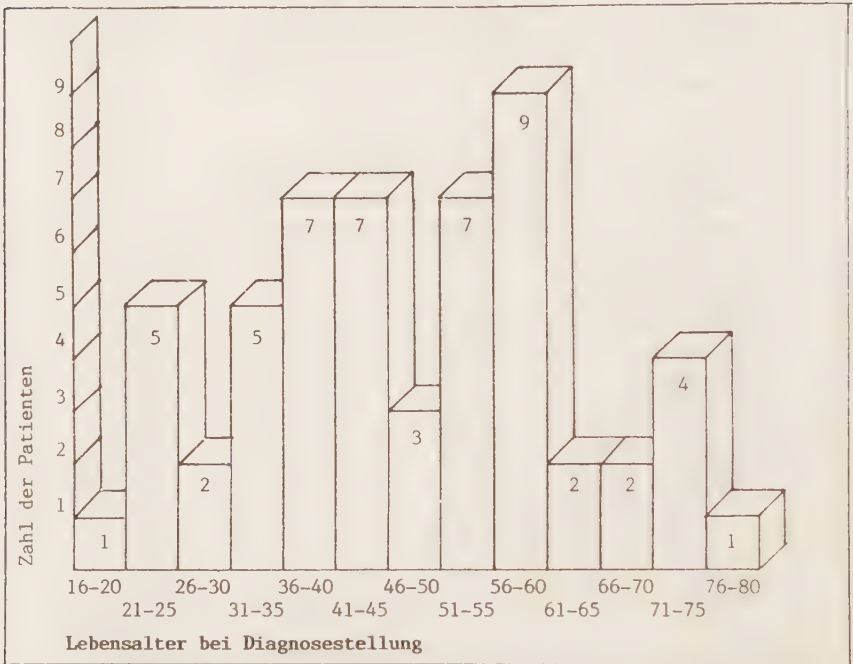


Abbildung 5: Geschlechtsverteilung

Die Aufschlüsselung des Patientengutes nach dem Primärsitz des Tumors ergibt keine Bestätigung der in Tabelle 3 (Seite 19) wiedergegebenen, aus der Literatur bekannten Angaben.

Wie die nachstehende Tabelle 18 erkennen läßt, war der Primärtumor bei 37 von 55 Patienten (d.h. in etwa 2/3 der Fälle) im Körperstamm lokalisiert.

Selbst dann, wenn man das in dieser Arbeit mit einer Fallzahl von n=8 im Vergleich zu anderen Studien überrepräsentierte Mesotheliom einmal unberücksichtigt läßt, entfällt die Mehrheit der Tumoren mit 29 von 47 Fällen immer noch auf den Körperstamm (zur sonst beobachteten Häufigkeit des Mesothelioms siehe Tabelle 5 auf Seite 24).

Tabelle 18: Die Lokalisation des Primärsitzes bei den Patienten dieser Studie				
Kopf/Hals:	3	=	5 %	
Stamm:	37	=	67 %	
Obere Extremität	4	=	7 %	
davon Oberarm/Schulter:	3			
Unterarm	1			
Hand:	-			
Untere Extremität:	11	=	20 %	
davon Oberschenkel/Knie:	9			
Unterschenkel:	1			
Fuß:	1			
Gesamt:	55	=	100 %	

Eine mögliche Erklärung für diese Divergenz ist wohl die Tatsache, daß die III. Medizinische Klinik ein Zentrum der chemotherapeutischen Krebsbehandlung ist und daß es sich daher bei den Patienten des Klinikums insgesamt um überwiegend internistisches Krankengut handelt. Im Gegensatz dazu sind die - sonst häufigeren - Sarkome der Extremitäten öfter einer kurativen chirurgischen Behandlung zugänglich.

Von den insgesamt 55 Weichteilsarkom-Patienten erhielten 35 in der III. Medizinischen Klinik eine Therapie nach dem Gottlieb-Schema, die übrigen 20 aus unterschiedlichen Gründen nicht (siehe die nachstehende Tabelle 19).

Tabelle 19: Patienten, die nicht nach Gottlieb behandelt wurden	
Totale operative Entfernung des Tumors ohne Hinweis auf Metastasen; keine zytostatische Behandlung	2
Andere zytostatische Therapieformen, teilweise mit unterschiedlichen Kombinationen der Gottlieb-komponenten CPM, ADM, VCR und DTIC, teilweise mit MTX, teilweise mit Cis-Platin kombiniert	7
Verlegung des Patienten; die zytostatische Therapie erfolgte vor oder nach dem stationären Aufenthalt in Großhadern alio loco	3
Keine zytostatische Therapie wegen schlechten Allgemeinzustandes bzw. wegen Ablehnung durch den Patienten	8
Gesamtzahl	20

Von den 35 Patienten, die nach dem CYVADIC-Schema therapiert wurden, erfolgte die Therapie bei 34 Patienten im Rahmen des vorgegebenen, in Tabelle 16 abgedruckten Therapieprotokolls (Seite 49).

Bei einem Patient wurde in gravierender Weise von dem im übrigen verwendeten Schema abgewichen: Die CPM-Dosis war deutlich höher, der Wiederbeginn der Therapie erfolgte jeweils nach 22 Tagen.

Die Erkenntnisse dieser Arbeit beruhen - soweit im Einzelfall nichts Gegenteiliges vermerkt ist - auf den erstgenannten 34 Pati-

enten und deren Krankengeschichte. Dabei war bei 30 von diesen 34 Patienten die Erkrankung bei Therapiebeginn klinisch manifest, in den übrigen 4 Fällen erfolgte die Chemotherapie adjuvant.

Die wichtigsten Tumormanifestationen der CYVADIC-Patienten sind in der nachstehenden Tabelle 20 aufgeführt. Bei den Metastasen sind weitaus am häufigsten solche der Lunge, es folgen die des Skeletts und die der Leber.

Tabelle 20: Tumormanifestationen

Manifestation	Zahl der Patienten insgesamt	davon zur Erfolgsbeurteilung geeignet*
Lokalrezidiv	30	25
Lunge	15**	12
Skelett	6	6
Leber	3	1
* Ungeeignet sind zunächst die Verläufe, welche zur Erfolgsbeurteilung überhaupt nicht herangezogen werden konnten (vgl. Tabelle 26 auf S.81); ferner sind solche Manifestationen nicht zu beurteilen, die im Sinne der Tabelle 8 auf Seite 34 nicht meßbar sind. ** Hierzu gehören auch die intrapulmonalen Tumormanifestationen von 4 Mesotheliomen der Pleura Die Summe aller Manifestationen (n=54) überschreitet die Zahl der Gottliebpatienten (n=34), da Mehrfachmanifestationen vorkommen.		

III Durchführung der Therapie

1. Anzahl der Zyklen

In der nachstehenden Tabelle 21 findet sich eine Zusammenstellung der applizierten Zyklen, aufgeschlüsselt nach der Nummer des jeweiligen Zyklus im zeitlichen Verlauf der Therapie. Ergänzend angemerkt ist dabei die mittlere Dosierung in jedem Therapiestoß.

Tabelle 21: Applizierte Zyklen			
Nummer	Zahl der therapierten Patienten	Mittlere Dosierung in % der vollen Dosis*	Zahl der Patienten, die zumindest 2/3 der vollen Dosis erhielten*
1.Zyk.	34	94%	32
2.Zyk.	31	94%	29
3.Zyk.	28	95%	27
4.Zyk.	26	94%	25
5.Zyk.	26	94%	25
6.Zyk.	23	89%	20
7.Zyk.	18	92%	16
8.Zyk.	16	90%	14
9.Zyk.	13	93%	12
10.Zy.	10	97%	9
11.Zy.	9	95%	9
12.Zy.	3	100%	3
Gesamt	237	94%	221
* Diese Angaben beziehen sich auf die beiden Therapiekomponenten Cyclophosphamid und Adriamycin, und zwar - wenn sie unterschiedlich dosiert sind - auf die jeweils niedrigere Dosis (siehe Text)			

Die gesonderte Ausweisung der Therapiezyklen, in denen die Dosierung unter $2/3$ der in Tabelle 16 (Seite 49) vorgegebenen Volldosis lag, erfolgte bereits im Hinblick auf die spätere Beurteilung der Myelotoxizität, welche Hauptkriterium bei der Erfassung und Beurteilung der Nebenwirkungen ist.

Um dabei ein zuverlässiges Maß für die myelosuppressive Wirkung der CYVADIC-Therapie zu erhalten, wurden bei der Auswertung des Blutbilds nur solche Zyklen berücksichtigt, in denen mindestens $2/3$ der vollen Dosis verabreicht wurden – bezogen auf die vorrangig myelotoxischen Substanzen Cyclophosphamid und Adriamycin.

Es versteht sich, daß diese Einschränkung nur dort gilt, wo es um die Wirkung auf das Blutbild geht. Die Neurotoxizität etwa ist im wesentlichen vincristinbedingt und kaum von der CPM- bzw. ADM-Dosierung abhängig.

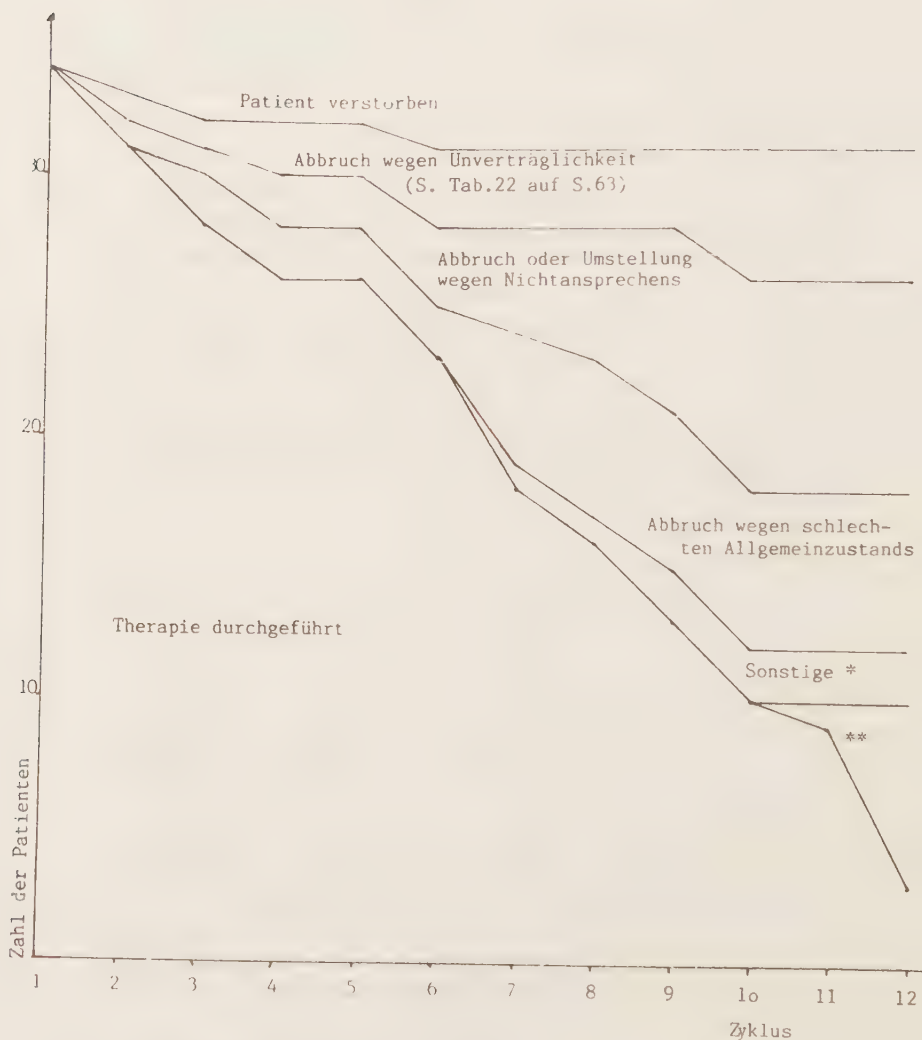
Abbildung 6 (auf der nächsten Seite) veranschaulicht, welche Gründe jeweils für die Beendigung der Therapie ausschlaggebend waren.

Hiernach sind zunächst drei große Gruppen erkennbar:

1. Therapien, die bis zum Erreichen der ADM-Höchst-dosis planmäßig durchgeführt wurden ($n=10$).
2. Therapien, die wegen Nichtansprechens des Tumors abgesetzt bzw. nach einem anderen Protokoll fortgeführt wurden ($n=8$).
3. Therapien, die wegen Unverträglichkeit oder schlechtem Allgemeinzustand abgebrochen werden mußten ($n=11$).

Darüber hinaus konnte in drei Fällen die Therapie wegen des Todes des Patienten nicht weitergeführt werden. In einem Fall wurde die – nach radikaler Tumorentfernung ohnehin adjuvante – Therapie nach dem 8 Zyklus wegen nicht mehr zwingender Indikation eingestellt.

Abbildung 6: Durchführung der Therapie und Gründe für den vorzeitigen Therapieabbruch



* siehe Text (Seite 61 unten/ Seite 63 oben)

** ADM-Hochstdosis (s. Tabelle 16 auf Seite 49) nach dem 10. bzw. 11. Zyklus erreicht

Lesbeispiel: Der 12. Zyklus wurde noch an 3 Patienten durchgeführt. 7 Patienten hatten schon zuvor die ADM-Hochstdosis erreicht, bei 6 Patienten war die Therapie wegen schlechten Allgemeinzustandes, bei 8 wegen Nichtansprechens und bei 5 wegen Unverträglichkeit nicht zu Ende geführt worden. 2 Patienten waren aus sonstigen Gründen vorzeitig ausgeschieden und 3 Patienten waren verstorben.

Ein Patient schließlich mit multipler Metastasierung im Abdomen wurde zunächst mit fünf Therapiestößen behandelt, dann nach einer viermonatigen Unterbrechung noch einmal mit einem sechsten Therapiestoß und dann wegen des weitgehend stabilisierten Krankheitsbildes überhaupt nicht mehr. Später wurde noch ein metastasierter Lymphknoten entfernt, beim Abschluß der Studie, 6 Jahre nach Therapiebeginn, lebte der Patient noch.

In der nachstehenden Tabelle 22 ist schließlich eine Aufgliederung derjenigen Therapieverläufe enthalten, die wegen Unverträglichkeit vorzeitig abgebrochen werden mußten.

Tabelle 22: Vorzeitiger Therapieabbruch wegen Unverträglichkeit	
Fälle insgesamt:	5
Hiervon wegen Leukopenie:	2
Unklares Fieber:	1
Herzrhythmusstörungen:	1
Übelkeit und Erbrechen:	1
Zu den beobachteten unerwünschten Wirkungen im einzelnen s.u. Teil B VI (S. 89 ff.)	

2. Dosierung

Die mittlere Dosierung im jeweiligen Zyklus ist bereits in Tabelle 21 auf Seite 60 ausgewiesen. Die vor allem in den Zyklen 6 und 8 zu beobachtende, mäßige Dosisreduktion beruht in einigen Fällen auf einem leukopenischen Blutbild. Im übrigen waren für herabgesetzte Dosierungen weitgehend die gleichen Gründe ausschlaggebend wie schon für den vorzeitigen Therapieabbruch (siehe die vorstehende Tabelle 22).

3. Therapieintervalle

Nach dem Protokoll in Tabelle 16 auf Seite 49 setzt der neue Zyklus im Therapieverlauf jeweils am 29. Tag des vorangehenden Zyklus ein, gerechnet jeweils vom ersten Therapietage an.

Die nachstehende Tabelle 23 enthält nun die Zusammenstellung der tatsächlich eingehaltenen Therapieintervalle, jeweils bezogen auf die Nummer des Zyklus im Therapieverlauf (I bis XII). Angegeben ist in jedem Falle der Medianwert sowie der Mittelwert $\bar{x}$ nebst Standardabweichung aus den Tagen des Wiederbeginns.

Tabelle 23: Tag des Wiederbeginns (angegeben ist jeweils Tag 1 des Folgezyklus)											
Zyklus	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
n	30	28	25	26	23	18	16	13	10	8	3
Median	29	29,5	29	29	29	34,5	29	29	35,5	36	29
$\bar{x}$	30,8	32,7	30,3	33,3	34,3	35,7	34,6	35,5	47,9	39,8	33,3
σ_x	6,4	6,4	3,5	8,5	19,5	8,3	10,7	11,2	25,0	12,3	6,8
Bei 3 Patienten wurde jeweils vor dem letzten und bei einem von diesen auch vor dem vorletzten Zyklus des Gottlieb-Protokolls eine andere Therapie eingeschoben. Die danach liegenden CYVADIC-Therapiestöße waren daher zumindest im Hinblick auf den Tag des Wiederbeginns nicht verwertbar und sind in der vorstehenden Tabelle auch nicht enthalten.											

Auf der Grundlage der Medianwerte aus Tabelle 23 ergibt sich folgendes Bild: Nach den ersten fünf sowie nach dem siebten, achten und elften Therapiezyklus wurde das protokollgemäße Intervall zum Folgezyklus eingehalten, nach dem sechsten, neunten und zehnten wurde es um etwa eine Woche überschritten.

Bei den Mittelwerten ($\bar{x}$) hingegen ist - anders als bei den Medianwerten - eine in etwa kontinuierliche Zunahme des therapiefreien Intervalls vom ersten bis zum letzten Zyklus erkennbar.

Der Grund für diesen unterschiedlichen Verlauf läßt sich aus der Auswertung der Einzelwerte ablesen: Die erhöhten Mittelwerte sind weniger Ausdruck einer allgemeinen Intervallspreizung während des Therapieverlaufs als vielmehr dafür, daß die Therapie bei einigen Patienten längerfristig unterbrochen wurde (was sich naturgemäß in den Medianwerten nicht in entsprechender Weise niederschlägt).

Typisch hierfür ist etwa der neunte Zyklus: Bei einem Mittelwert von 47,9 liegt der entsprechende Medianwert bei 35,5. Da insgesamt 10 Patienten einen 10. Therapiestoß erhielten (siehe oben Tabelle 21, Seite 60), sind dementsprechend 10 Einzelwerte für das Intervall zwischen neuntem und zehntem Zyklus definiert:

29,29,29,29,35 # 36,36,75(!),82(!),94(!)

= Ort des Medianwertes: $\frac{35+36}{2} = 35,5$

Im Hinblick auf die jeweiligen Gründe der Intervallspreizung gilt das gleiche wie schon bei den Therapieabbrüchen und Dosisreduktionen: Die Leukopenie spielt nicht die alleinige Rolle, wird aber bisweilen doch als Grund für den verzögerten Wiederbeginn angegeben. Insgesamt sind fünf solcher Fälle protokolliert.

4. Anschlußtherapien

Tabelle 24 auf der folgenden Seite gibt eine Übersicht im Hinblick auf die zum Teil erfolgte zytostatische Weiterbehandlung der Patienten nach Abschluß der Gottliebtherapie.

Die meisten Patienten (20 von 34) erhielten hiernach, soweit dies bekannt ist, keine weitere Chemotherapie. Von den übrigen 14 Patienten haben fünf nach Erreichen der ADM-Höchstosis eine modifizierte Therapie nach dem Gottliebschema erhalten (Actinomycin D statt ADM), einer wurde mit einer ähnlichen Erhaltungstherapie weiterbehandelt (Actinomycin D, CPM und DTIC unter Verzicht auf VCR).

Tabelle 24: Anschlußtherapie	
Therapie	Patienten
Keine zytostatische Anschlußtherapie bekannt:	20
Zytostatische Anschlußtherapie dokumentiert:	14
Davon:	
Fortsetzung mit einer modifiziertem Therapie nach Gottlieb (ADM wird durch Actinomycin D ersetzt) bzw. (1x) mit einer vergleichbaren Erhaltungstherapie (Actinomycin D, CPM und DTIC ohne VCR)	6
Anschlußtherapie mit Cis-Platin und/oder Methotrexat	8

Auf Seite 84/85 in Teil B V (Therapieerfolg) wird noch auf die vorstehende Aufschlüsselung zurückzukommen sein, um eine eventuelle Korrelation zwischen Anschlußtherapie und Erfolgsbeurteilung feststellen zu können.

IV Fallbeispiel für die Art der Dokumentation

1. Die ausgewählte Krankengeschichte

Ausgewählt wurde eine Krankengeschichte, die in Verlauf, Therapieerfolg und Nebenwirkungen als repräsentativ gelten kann und die zudem recht gut dokumentiert ist.

Darüber hinaus ist dieser Fall ein anschauliches Beispiel für die noch zu erörternde Frage, was die WHO-definierten Kriterien der Erfolgsbeurteilung (siehe Tabelle 8 auf Seite 34) für den Patienten im Hinblick auf Überlebenszeit und Lebensqualität bedeuten.

Es handelt sich im Beispielsfall um eine Patientin, die bei Therapiebeginn 74 Jahre alt war. Sie war an einem malignen Hämangioperizytom erkrankt. Der Sitz des Primärtumors war der rechte Oberschenkel. Metastasen traten in der Lunge sowie in Form multipler Metastasierung im Skelett auf; betroffen waren hier vor allem das rechte Schulterblatt, die rechte Beckenschaufel und das rechte Femur.

Bereits im April 1979 war ein Tumor an der Innenseite des rechten Oberschenkels entfernt worden. Histologisch handelte es sich um ein Hämangioperizytom; dieses war jedoch nicht sicher maligne.

Im September 1979 erfolgte dann wegen eines Rezidivs eine erneute radikale Operation am rechten Oberschenkel; diesmal war die Malignität des Tumors histologisch nachzuweisen. Gleichzeitig wurden in der Röntgenaufnahme der Lunge mehrere Metastasen beidseitig in der Größe zwischen 0,5 und 5 cm festgestellt. Im Skelettszintigramm war eine Metastasierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht nachweisbar.

In demselben Monat begann im Klinikum Großhadern die Chemotherapie nach Gottlieb, welche angezeigt war im Hinblick auf die aufgetre-

tene Rezidivierung und Metastasierung in die Lunge (vgl. oben Tabelle 6 auf Seite 25).

Die Therapie wurde wegen des hohen Alters der Patientin mit der in diesem Falle vorgesehenen reduzierten Dosis durchgeführt (siehe Tabelle 16 auf Seite 49).

Die Verträglichkeit der Therapie war gut, hämatologische oder kardiologische Probleme traten bei gleichzeitiger Digitalisierung nicht auf. Eine während der Therapie entstehende Tonsillitis konnte antibiotisch gut beherrscht werden.

Das Ansprechen der Patientin auf die Therapie war im Vergleich mit anderen Krankheitsverläufen zufriedenstellend. Während der ersten beiden Therapiezyklen trat eine deutlich meßbare Verkleinerung der Lungenmetastasen auf, diese blieb jedoch unter der für Teilremissionen geforderten Grenze von 50 % bezogen auf die Flächenausdehnung (vgl. Tabelle 8 auf Seite 34).

Für zwei weitere Zyklen blieb das Tumorgeschehen einschließlich der Lungenmetastasen konstant, danach wurde es wieder progredient.

Der Karnofsky-Index der Patientin (Tabelle 13 auf Seite 44) ist während dieser Zeit im Hinblick auf alle im Krankenblatt enthaltenen Anamnesen und Befunde und unter Berücksichtigung des Alters der Patientin mit 80 bis 90 % zu veranschlagen. Der Allgemeinzustand war gut, die Patientin konnte gut gehen und Beschwerden wurden praktisch nicht berichtet.

Im Januar bzw. im Februar 1980 trat ein neues Lokalrezidiv auf, welches operativ entfernt wurde. Ferner zeigte auch das Skelettszintigramm jetzt verdächtige Anreicherungen, die im weiteren Verlauf als multiple Metastasierung gesichert werden konnten. Im März 1980 trat schließlich ein pflaumenkerngroßer Knoten im rechten Hypogastrium auf. Die Lungenmetastasen nahmen an Zahl und Größe zu.

Nachdem sich das Tumorwachstum endgültig der therapeutischen Kontrolle entzogen hatte, wurde die Chemotherapie nach dem 8. Zyklus abgebrochen und die Patientin auf Drängen der Angehörigen mit infauster Prognose im Juni 1980 entlassen. Im Spätherbst desselben Jahres verstarb die Patientin dann tumorabhängig.

2. Dokumentation

a) Therapie

Auf den beiden folgenden Seiten (Abbildungen 7a und 7b) ist zunächst die formblattmäßige Dokumentation des Therapieverlaufs einschließlich der Dosierung sowie des Abstandes zwischen den jeweiligen Therapiezyklen wiedergegeben.

Angegeben ist auch die Körperoberfläche der Patienten. Dieses Maß wird benötigt, um anhand der in Tabelle 16 auf Seite 49 aufgeführten Dosierungen zu überprüfen, ob die volle Dosis gegeben wurde oder ob – und gegebenenfalls in welchem Ausmaß – eine Dosisreduktion vorgenommen wurde.

Im Beispielsfall beträgt die vorgesehene Dosis für ADM 56 mg ($1,6 \times 35$ mg), für CPM 560 mg ($1,6 \times 350$ mg). Diese beiden Medikamente wurden also mit entsprechender Auf- bzw. Abrundung durchgehend in voller Dosierung verabreicht. Das gleiche gilt im übrigen für VCR und DTIC.

Im Falle von Minderdosierungen ist zudem die prozentuale Dosierung angegeben – bezogen nicht auf die Einzelkomponenten, sondern auf den Zyklus insgesamt. Bei unterschiedlicher Dosierung der Einzelsubstanzen wurden aus den erläuterten Gründen CPM und ADM zur prozentualen Festlegung herangezogen, und zwar jeweils dasjenige Medikament, welches in der niedrigeren Dosierung verabreicht wurde (vgl. oben Seite 61).

1. Zyklus, Tag:	28.9.	29.9.	30.9.	1.10.	2.10.	
Cyclophosphamid	500					mg
Vincristin	1,6					mg
Adriamycin	50					mg
DTIC	300	300	200	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 1. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen: *Alten ausgesprochen de Neri's ued. h. von Therapie wegen de hämabolog. syst. wachse: gen, von seiten des bl. zens h. den bei gl. ab: zeitl. en Myel. d. i. s. i. e. n. g. & Resol. auf 1,6 cm²*

2. Zyklus, Tag:	29.10.	30.10.	31.10.	1.11.	2.11.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1,6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 31. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen:

1,6 cm²

3. Zyklus, Tag:	26.11.	27.11.	28.11.	29.11.	30.11.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1,6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	200	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 29. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen: *kurzzeit. z. u. a. l. u. n. e. u. n. d. u. n. o. r. m. a. l. e. k. ö. r. p. e. r. l. i. c. h. e. L. e. i. s. t. u. n. g. b. i. l. i. t. ä. t.*

1,6 cm²

4. Zyklus Tag:	26.12.	27.12.	28.12.	29.12.	30.12.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1,6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 31. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen: *Guter AZ, all. ab. n. g. s. S. o. l. u. p. t. i. o. n. mit h. o. h. e. m. F. i. e. b. e. r*

1,6 cm²

5. Zyklus. Tag:	15.2.	16.2.	18.2.	19.2.	19.2.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1.6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	200	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 52. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen:

1.6 m²

6. Zyklus. Tag:	17.3.	18.3.	19.3.	20.3.	21.3.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1.6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 31. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen:

1.6 m²

7. Zyklus. Tag:	16.4.	16.4.	16.4.	18.4.	19.4.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1.6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 29. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen:

1.6 m²

8. Zyklus Tag:	11.5.	13.5.	14.5.	15.5.	16.5.	
Cyclophosphamid	600					mg
Vincristin	1.6					mg
Adriamycin	60					mg
DTIC	300	300	300	300	300	mg

Der erste Zyklustag ist der 29. Tag des vorangehenden Zyklus

Anmerkungen: Wiederaufnahme wegen versch. Rez. schon am 23.5.80. Bei deutlicher DD auf Drüsen von Hals und Knieh. dann zur sequenz. kardiologischen Beh. verweisen

1.6 m²

b) Therapieerfolg

Zur Erfassung des Therapieerfolges wurde jedes Untersuchungsergebnis, insbesondere Röntgenbefunde, auf einem hierfür gefertigten Formblatt ("Tumor") festgehalten. Von besonderer Bedeutung war dabei, wie sich zeigen wird, die genaue Erfassung exakt meßbarer Manifestationen des Tumors.

Die Abbildungen 8 und 9 zeigen dieses Formblatt und geben gleichzeitig die für die Erfolgsbeurteilung entscheidenden Befunde wieder (im einzelnen siehe die Seiten 78 ff).

Im Hinblick auf die verschiedenen Tumormanifestationen und Lokalisationen wurden die jeweiligen Befunde herangezogen. In den hier wiedergegebenen Beispielen sind das die Röntgenaufnahmen der Lunge, in Betracht kommt aber auch das Skelettszintigramm (siehe Abbildung 10 auf Seite 74) oder etwa ein Sonogramm der Leber (Oberbauchsonogramm).

Abbildung 8: Formblatt zur Erfassung des Therapieerfolgs (Befund vom 21.9.1979)

TUMOR	Name: XXVI	Jahr: 1979
Tag: 21.9.1979		
ggf. im Vergleich zum: 28.3.1979 (Fremdaufnahme)		
Untersuchung: Röntgen Thorax (2 Ebenen)		
Befund: Li. U'feld retrokard. rundl. Versch. (5,5x5,6cm) li. O'feld Rundh. (1,5 cm Ø); re. U'feld parakard. Rundh. (1 cm Ø); re. U'feld mehrere Rundh. (0,5 bis 1 cm Ø). Progredienz zur Voraufnahme		
Beurteilung: PD		

Abbildung 9: Befund derselben Patientin (vgl. Abbildung 8) vom 31.10.1979

TUMOR	Name: XXVI	Jahr: 1979
Tag: 31.10.1979		
ggf. im Vergleich zum: 21.9.1979		
Untersuchung: Röntgen Thorax (2 Ebenen)		
Befund: Die große, retrokardiale Referenzmetastase ist geringfügig kleiner geworden (nunmehr 4,8 x 5,5 cm) Die kleineren Metastasen im re. U'feld und Mittelfeld sowie im li. O'feld sind unverändert Beurteilung: NC		

Eine Auswertung dieser beiden Befunde (Abbildungen 8 und 9) sowie, zur Veranschaulichung, die Wiedergabe der betreffenden Aufnahmen in Form einer Konturzeichnung findet sich auf den Seiten 78 ff.

In dem hier veranschaulichten stabilen Stadium des Krankheitsverlaufs waren Skelettmetastasen noch nicht nachweisbar.

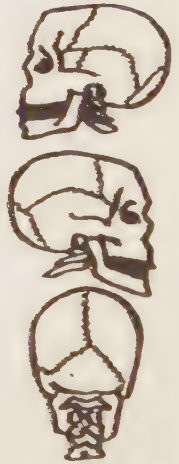
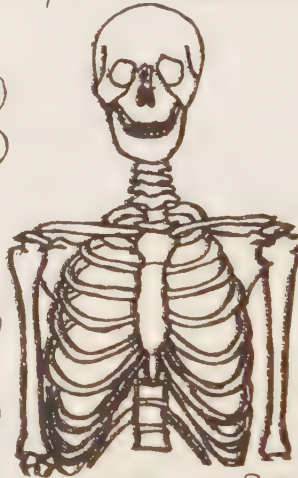
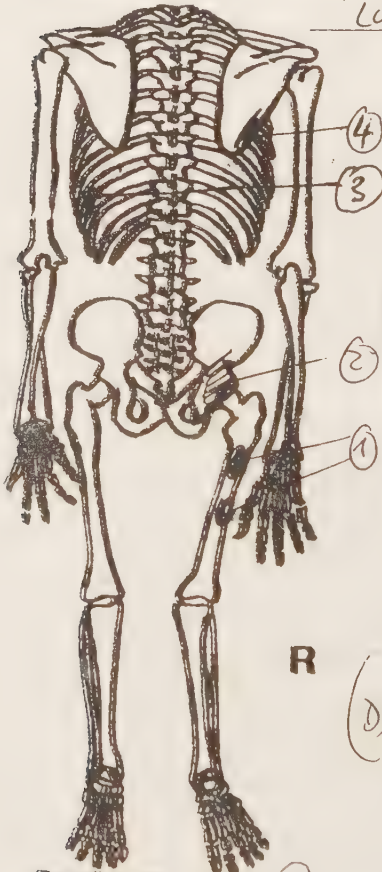
Einige Monate später, bei inzwischen progredientem Verlauf ergab das Skelettszintigramm jedoch deutliche Hinweise auf eine multiple Metastasierung. Der diesbezügliche Befundbogen ist in der nachstehenden Abbildung 10 wiedergegeben.

Skelettszintigramm

mit 10 $mCi^{99m}Tc-MDP$
vom 1.2.80

Klinische Diagnose Metastas. R nnyngiopericytoma (2. u. mehr

Fragestellung frühen Op am re D-Schenkel; Schmerzen
LWS / Os sacrum



Quotient = 2,5

Vermehrte Anreicherung spricht
für Verdacht auf:

solitäre Knochenmetastase ☐

multiple Metastasierung ☒

primären Knochentumor ☐

entzündliche Veränderung ☐

degenerative Veränderung ☒

Osteomyelitis ☐

Fraktur / 2. u. 07 ☒

unauffälliger Befund ☐

Bemerkungen:

2 + 4 deut. weniger Speicherung

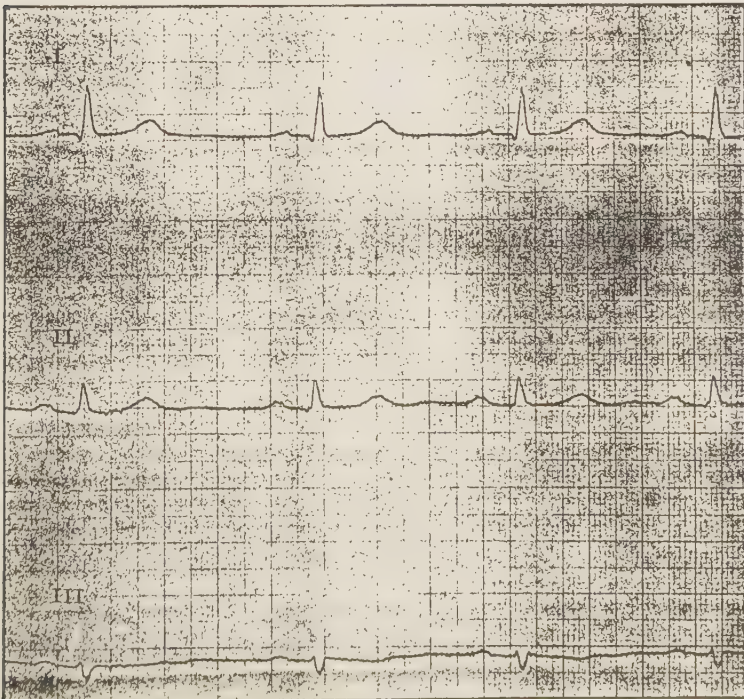
Abbildung 10: Skelettszintigramm vom 1.2.1980 (Befund)

c) Unerwünschte Wirkungen

Die allgemeinen, während der Therapiedurchführung festgestellten unerwünschten Wirkungen sind in den Anmerkungen zu den jeweiligen Therapieprotokollen enthalten (siehe Abbildungen 7a und 7b auf den Seiten 70 und 71).-

Das gleiche gilt im Prinzip auch für die Kardiotoxizität, hier wurde aber auch ergänzend das jeweilige EKG herausgezogen. Im Beispielsfall ist in der nachstehenden Abbildung 11 das EKG der Patientin abgedruckt (Ableitungen I, II, III), welches keine pathologische Veränderung erkennen läßt; dies ist beim nicht vorgeschädigten Patienten und bei strenger Einhaltung der empfohlenen ADM-Höchstdosis auch kaum zu erwarten.

Abbildung 11: EKG vom 28.1.1980



Lediglich die Hämatotoxizität der Therapie ist nicht in den "Anmerkungen" zum Therapieprotokoll enthalten, sondern ausschließlich Gegenstand der gesondert durchgeführten Auswertung der Laborparameter.

Hierfür wurden Formblätter verwendet, die den jeweils für eine Woche geltenden Befundbögen des Instituts für klinische Chemie entsprechen und so eine rasche Übertragung der Daten aus dem Krankenblatt erlauben (siehe die nachstehende Abbildung 12). Dabei wurden ggf. auch mit einem entsprechenden Vermerk die notfallmäßigen Befunde aus der Klinik eingetragen sowie die durch Rückfragen beim behandelnden Hausarzt ermittelten Werte aus dem therapiefreien Intervall.

Abbildung 12: Formblatt zur Laborverterfassung

LABOR	Name: XXVI 1979						
Tag	24.11.	25.11.	26.11.	27.11.	28.11.	29.11.	30.11.
Leukoz.			9,7				4,5
Erythr.			4,3				
HB			12,1				
Thromboz.			308				313
GOT							
GPT			8,7				
LDH			176				
AP			127				
Kreat.							
Bilir.							

Anschließend wurden die Laborwerte in chronologischer Reihenfolge zusammengestellt. In besonderer Weise berücksichtigt wurden dabei

die Leukozyten, welche zudem im Therapieverlauf am besten dokumentiert sind: während der stationären Behandlung oft täglich, im therapiefreien Intervall im Idealfall einmal wöchentlich durch den Hausarzt. Die Zusammenstellung der Leukozyten im Verlauf der 8 Therapiezyklen des Beispielsfalles findet sich in der nachstehenden Tabelle 25.

Tabelle 25: Leukozytenwerte im Therapieverlauf ($10^3/\text{mm}^3$)

Zyklus	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
1. Tag	7,8*	8,8	9,7	9,1	7,8	7,2	6,1	6,5
2. Tag				6,3				
3. Tag								
4. Tag	6,1			5,8	6,5	6,0		
5. Tag			4,5					
6. Tag	4,4							
7. Tag								
8. Tag	5,4							
9. Tag								
10. Tag								
11. Tag	4,9							
12. Tag								2,5
13. Tag	4,2							3,0
14. Tag								
15. Tag								
16. Tag								
17. Tag								
18. Tag			3,9					6,3
19. Tag			3,6					7,0
20. Tag								
21. Tag								
22. Tag			6,1					
23. Tag								
24. Tag								
25. Tag								
26. Tag								4,7
27. Tag								
28. Tag								
29. Tag		9,7					6,5	5,6

* Ausgangswert mehrere Tage vor Therapiebeginn

3. Auswertung

Überraschend bezeichnend ist diese Krankengeschichte für die erörterungsbedürftigen Fragen bei der Erfolgsbeurteilung. Im Hinblick auf die rasante Tumorentwicklung in den 5 Monaten vor Beginn der Therapie nach Gottlieb und dann wieder in der Zeit zwischen dem Februar 1980 und dem Versterben der Patientin 9 Monate später ist die Sensibilität des Tumors während der ersten Therapiezyklen offenkundig.

Es spricht zumindest alles dafür, daß das Zurückgehen des Tumors im Oktober und November des Jahres 1979 sowie das sistierende Wachstum in den beiden Folgemonaten auf die anfangs erfolgreiche Therapie zurückzuführen ist.

Es ist ferner anzunehmen, daß die Überlebensdauer von 14 Monaten (= 63 Wochen) ab Therapiebeginn wesentlich mitbeeinflusst ist durch die Therapie; primäre Therapieversager haben meist eine wesentlich geringere Überlebenszeit, sowohl in der Literatur (siehe oben Tabelle 12 auf Seite 43) als auch in den Ergebnissen dieser Studie (siehe unten Tabelle 32 auf Seite 86).

Im Befund vom 31.10.1979 (siehe oben Abbildung 9 auf Seite 73) findet sich dementsprechend eine Verkleinerung der Referenzmetastase von 5,6 cm auf 4,8 cm (bezogen auf einen Durchmesser). Die übrigen Metastasen behalten ihre Größe unverändert bei.

Zur Veranschaulichung ist zunächst die Röntgenaufnahme vom 31.10.1979 zusammen mit der Voraufnahme vom 21.9.1979 in einer Konturzeichnung wiedergegeben (Abbildungen 13 und 14 auf der nächsten Seite).

Trotz dieses deutlichen Rückgangs des Tumors ist die Bewertung des Therapieerfolgs nach den Kriterien der WHO eindeutig NC (siehe oben Tabelle 9 auf Seite 34): Eine Tumorregression von 50%, bezogen auf die meßbaren Manifestationen, liegt nicht vor.

Abbildung 13: Röntgen (Thorax, seitlich) vom 21.9.1979; Konturzeichnung. Die Metastase liegt retrokardial und ist im p.a.- Strahlengang nicht zu erkennen. A und B: Referenzpunkte. Gestrichelt: Die Metastase ist wegen Überlagerung durch das Herz nicht sicher abgrenzbar.

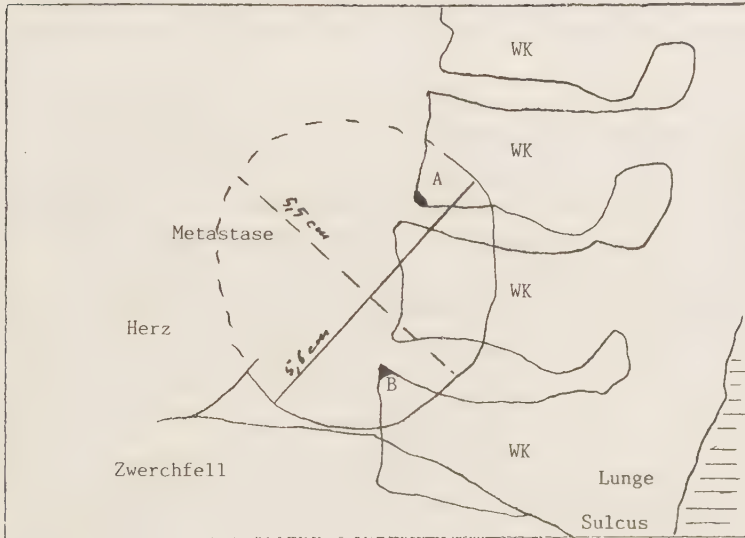
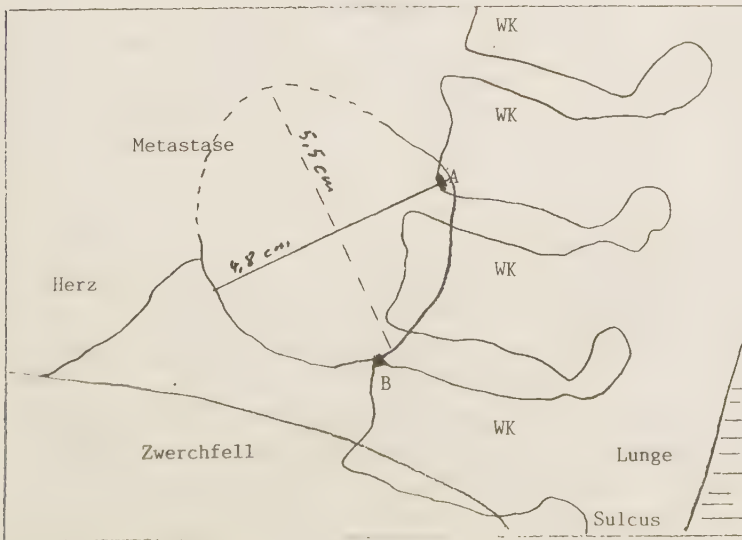


Abbildung 14: Aufnahme vom 31.10.1979: Die Verkleinerung der Metastase ist gut zu erkennen, diese Abnahme genügt jedoch nicht den Kriterien für eine Teilremission (siehe Text)



Um den hier geforderten 50-prozentigen Rückgang zu erreichen, müßte etwa die Fläche der Referenzmetastase von etwa 30 cm² (5,6 cm x 5,5 cm) auf 15 cm² zurückgegangen sein. Dies entspräche einem Durchmesser von 3,8 cm in allen Richtungen; dieser wird jedoch bei weitem überschritten.

Inwieweit nicht zuletzt im Hinblick auf die hier zugrundegelegten, restriktiven, aber international verbindlichen Remissionskriterien nicht auch noch die No-Change-Fälle (NC) als Erfolg zu werten sind, wird in der abschließenden Diskussion eingehend zu behandeln sein. Eine besondere Rolle wird dabei auch noch die Frage spielen, wie sich die nach Erfolgskriterien (CR,PR,NC,PD) aufgeschlüsselten Überlebenszeiten der Patienten verhalten.

V Therapieerfolg

Die Zahl der nach Gottlieb behandelten Patienten beträgt 35 (s.o. S. 58).

Bei diesen 35 Patienten erfolgte die Therapie in 4 Fällen adjuvant, 4 weitere Patienten konnten nach Kriterien, die auch in anderen Studien gebräuchlich sind (43,88), für die Beurteilung des Therapieerfolges nicht mitberücksichtigt werden (siehe die nachstehende Tabelle 26).

TABELLE 26: Beurteilbarkeit des Therapieerfolgs

Gesamtzahl der nach Gottlieb behandelten Patienten:	35
Davon mit adjuvanter Chemotherapie (d.h. bei Therapiebeginn war durch klinische und sonstige Untersuchungsmethoden Tumorgewebe nicht mehr feststellbar):	4
Von den verbleibenden 31 Patienten waren hinsichtlich des Therapieerfolgs nicht beurteilbar:	4
- davon wegen gravierender Abweichung vom Therapieprotokoll (erhöhte CPM-Dosis, Neubeginn nach jeweils 3 Wochen):	1
- wegen Ausscheidens nach bereits einem Therapiezyklus (vgl. Abb. 6 auf S. 62):	3
Es verbleiben Patienten mit beurteilbarem Therapieerfolg:	27

Dabei wurde der eine Patient, der wegen gravierender Abweichungen vom Therapieprotokoll in diesem Zusammenhang nicht mitberücksichtigt werden konnte, auch im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Therapie und auf die Nebenwirkungen nicht mit einbezogen.

Anderes gilt für die Fälle adjuvanter Chemotherapie und auch für die drei vorzeitig ausgeschiedenen Patienten. Soweit nämlich in bestimmten Fragestellungen, z.B. nach unerwünschten Wirkungen,

eine sinnvolle Aussage etwa in Bezug schon auf den ersten Zyklus möglich und geboten ist, werden die drei letztgenannten mit einbezogen. Sonst würde das Bild gerade hinsichtlich der Durchführbarkeit der Therapie und hier vor allem im Hinblick auf die Nebenwirkungen verfälscht werden.

1. Ansprechraten und Remissionsdauer.

Der Kern der Auswertung, nämlich die Ermittlung des Therapieerfolges nach Art und Dauer, findet sich in den nachstehenden Tabellen 27 und 28. Die Ansprechrate beträgt hiernach 48,1% die mediane Remissionsdauer 21 Wochen. Dabei ist die Ansprech- bzw. Remissionsrate wie allgemein gebräuchlich als Summe der kompletten und partiellen Remissionen (CR+PR) definiert.

Die Remissionsdauer wird vom Datum des Referenzbefundes an gerechnet, auf den sich die Erfolgsbeurteilung bezieht, und endet mit der erneuten Progredienz des Tumors (88).

Tabelle 27: Therapieerfolg			
CR:	6 Patienten	=	22,2 %
PR:	7 Patienten	=	25,9 %
NC:	11 Patienten	=	40,7 %
PD:	3 Patienten	=	11,1 %
Gesamt:	27 Patienten	=	100,0 %
Ansprechrate (CR+PR):			48,1 %

Nicht in die Ansprechrate eingegangen sind diejenigen Patienten, welche der Gruppe "No change" zuzuordnen sind. Im Rahmen der abschließenden Diskussion wird zu erörtern sein, inwieweit diese - allgemein übliche - Art der Einteilung auch wirklich sachgerecht ist.

Die mediane "Ansprechdauer" (Zeit bis zur erneuten Progression) betrug in der NC-Gruppe 26 Wochen.

Das mittlere Lebensalter der 6 Patienten mit einer Vollremission beträgt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns 47 Jahre, liegt also in dem Bereich, in dem auch das Patientengut dieser Studie insgesamt ein deutliches Plateau aufweist (vgl. Abbildung 4 auf Seite 56).

Tabelle 28: Remissionsdauer

Mediane Remissionsdauer (PR):	13 Wochen
Mediane Remissionsdauer (CR):	≥ 117 Wochen*
Mediane Remissionsd. (CR+PR):	21 Wochen

* 21, 100 und 117 Wochen; in drei Fällen dauerte die Remission beim Abschluß der Studie noch an

In der nachstehenden Tabelle 29 findet sich die Zusammenstellung der Remissionen (CR+PR), bezogen auf die Histologie des Tumors (eine prozentuale Ausweisung war wegen der geringen Gesamtzahl pro Tumortyp nicht sinnvoll). In der Rubrik "Fallzahl" sind nur die 27 Verläufe mit beurteilbarem Therapieerfolg berücksichtigt (vgl. Tabelle 26 auf Seite 81).

Tabelle 29: Therapieerfolg bezogen auf die Histologie der beurteilbaren Tumoren

Histologie	Fallzahl	Remissionen
Hämangiosarkom	n = 3	1 (CR)
Hämangioperisarkom	n = 1	0
Neurogenes Sarkom	n = 1	1 (PR)
Fibrosarkom	n = 1	0
Malignes Fibrohistiozytom	n = 3	2 (CR/PR)
Liposarkom	n = 4	2 (CR/CR)
Mesotheliom	n = 5	1 (PR)
Rhabdomyosarkom	n = 2	2 (CR/CR)
Leiomyosarkom	n = 2	0
Spindelzellsarkom	n = 1	1 (PR)
Synovialiom	n = 2	1 (PR)
Nicht klassifizierbar	n = 2	2 (PR/PR)

In der nachstehenden Tabelle 30 ist der jeweilige Therapieerfolg für die Lokalrezidive bzw. die einzelnen Metastasenlokalisationen dargestellt (vgl. Tabelle 20 auf Seite 59).

Tabelle 30: Therapieerfolg bezogen auf die verschiedenen Tumormanifestationen		
Manifestation	Zahl der beurteilbaren Fälle	Remissionen (in Klammern Vollremissionen)
Lokalrezidive	25	8 (3)
Lungenmetastasen	12	5 (3)
Skelettmetastasen	6*	1 (1)
Lebermetastasen	1	1 (-)
* Im Falle von Skelettmetastasen ist eine Beurteilung der Remission im eigentlichen Sinne nicht möglich, bei Vollremission kann sich jedoch die Diagnose aus dem posttherapeutischen Verlauf ergeben (was hier einmal der Fall war)		

In Tabelle 31 auf der nächsten Seite soll gezeigt werden, wie lange es nach Beendigung einer erfolgreichen Gottliebtherapie bis zu erneuter Progredienz dauerte; eventuelle Folgetherapien sind dabei berücksichtigt.

Zugrundegelegt sind dabei jene insgesamt 24 Verläufe mit beurteilbarem Therapieerfolg, in denen der Tumor zumindest in eine stabile Phase gebracht werden konnte.

Hiernach erhielten von den 6 Patienten mit einer Vollremission (die jeweils bis zum Ende der Therapie anhielt) 5 eine Anschlußtherapie, 4 davon nach modifiziertem Gottliebschema. Hinsichtlich der Remissionsdauer war das Ergebnis durchweg befriedigend (siehe Tabelle 28 auf Seite 83).

Von den 6 Patienten, die sich bei Abschluß der Gottliebtherapie zumindest in einem stabilisierten Tumorstadium befanden, erhielt einer eine Anschlußtherapie nach Gottlieb (1x) und auch mit anderen Regimen. Es kam jedoch bereits nach 13 Wochen zu erneuter Progredienz des Tumors, welcher dann bald außer Kontrolle geriet.

Tabelle 31: Verhalten des Tumors nach dem Therapieende

Zustand bei Therapieende	Zahl der Fälle	mediane Dauer bis zu erneuter Progr.
Tumorfrei	6 (5)	über 76 Wochen*
Stabil**	6 (1)	20,5 Wochen
Progredient	12 (6)	entfällt

In Klammern jeweils die Fälle, für die nach Abschluß der Gottlieb-Therapie eine Anschlußtherapie dokumentiert ist (insgesamt 12). Die beiden verbleibenden Fälle mit dokumentierter Anschlußtherapie entfallen auf die Gruppe mit adjuvanter Chemotherapie (1x) bzw. auf die nicht beurteilbare Gruppe (1x, Umstellung nach dem ersten Zyklus); vgl. dazu Tabelle 24 auf Seite 66)

* 4, 70 und 76 Wochen; in drei Fällen dauerte die Vollmission bei Abschluß der Studie an

** Incl. eines Falles, bei dem sich der Tumor bei Therapieende noch im Stadium der Rückbildung befand

In den übrigen sechs Fällen, für die in Tabelle 31 eine Anschlußtherapie ausgewiesen ist, hatte sich die CYVADIC-Behandlung zuvor primär oder sekundär als insuffizient erwiesen. In diesen Fällen ist eine einheitliche Aussage wegen der Heterogenität der Ausgangssituationen und der Anschlußtherapien nicht möglich. Eine überzeugende Verlaufsverbesserung durch die Umstellung jedenfalls ist in diesen Fällen nicht erkennbar (siehe dazu auch die nachstehende Auswertung der Überlebenszeiten).

2. Überlebenszeit

Die mediane Überlebenszeit der 34 Patienten, die protokollgemäß nach Gottlieb therapiert wurden, beträgt vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an gerechnet 102 Wochen. Aussagekräftiger für die Therapie sind aber naturgemäß die Überlebenszeiten ab Beginn der Therapie. Diese sind der Tabelle 32 auf der nächsten Seite aufgelistet.

Dabei fällt in dieser Tabelle, und mehr noch in den Überlebenskurven auf Seite 87a auf, daß die Gruppen NC und PR kaum einen Unterschied im Hinblick auf die Überlebensdauer aufweisen.

Zu erinnern ist hier an die schon geäußerte Vermutung, daß die Gruppen NC und PR möglicherweise kein unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen und darüber hinaus auch häufig nicht sicher zu differenzieren sind. Im übrigen soll jedoch der abschließenden Diskussion nicht vorgegriffen werden.

TABELLE 32: Mediane Überlebenszeiten und Überlebensraten ab Beginn der Therapie mit CYVADIC

Therapie- erfolg	Fall zahl	Mediane Überle- benszeit	2-Jahres- Überle- bensrate	3-Jahres- Überle- bensrate	5-Jahres- Überle- bensrate
CR	6	≥274 Wo.	6/6	6/6	4 bis 5/6*
PR	7	52 Wo.	1/7	1/7	1/7
NC	11	69 Wo.	2/11	1/11	0 b. 1/11*
PD	3	44 Wo.	0	0	0
Adj. Th.	4	71 Wo.	1/4	1/4	0 bis 1/4*
Sonst. n. beurteilb.	3	9 Wo.	0	0	0
Gesamt	34	65 WO.	29 %	26 %	14-24 %
* Die 5-Jahres-Überlebensrate ist in dem angegebenen Bereich noch offen, da insgesamt 7 Patienten bei Abschluß der Studie noch leben. In all diesen Fällen liegt der Therapiebeginn bereits 3 Jahre zurück, in 3 Fällen jedoch sind seit diesem Zeitpunkt 5 Jahre noch nicht verstrichen.					
** Insbesondere zu den Gruppen PR und NC siehe die Überlebenskurven nach Kaplan-Meyer (S. 87a)					

Wie der Tabelle 24 auf Seite 66 zu entnehmen ist, erfolgte nach der CYVADIC-Therapie in 14 Fällen eine andere zytostatische Behandlung. Es wurde bereits dargetan, daß hierdurch, sofern es sich nicht um eine Fortführung der protokollgemäßen Gottliebtherapie mit einem modifizierten Schema handelte, eine wesentliche Beeinflussung des Therapieverlaufs nicht zu erreichen war.

Dies spiegelt sich auch in den Überlebenszeiten wieder, bei denen eine Anschlußtherapie in keinem Falle eine Rolle spielte, wenn die Gottliebtherapie primär oder sekundär versagt hat:

Von den insgesamt 10 Verläufen mit einer Überlebenszeit von mindestens 2 Jahren handelt es sich 6 mal um komplette Remissionen nach Gottliebtherapie, wovon 4 mal mit einem modifizierten Schema weiterbehandelt wurde.

Die übrigen vier Fälle verteilen sich wie folgt: Bei einem Patienten aus der Gruppe NC wurde eine Lebensverlängerung durch diverse Resektionen, aber ohne eine zytostatische Folgetherapie erreicht. Im zweiten Falle wurde nach kompletter Durchführung der CYVADIC-Therapie (sistierendes Wachstum für 26 Wochen) mit diversen Schemata weiterbehandelt. In einem weiteren Falle konnte der Patient nach erfolgreicher Therapie (PR) durch Entfernung eines Lymphknotens mit anhaltendem Erfolg tumorfrei gestellt werden, und im letzten Fall schließlich handelte es sich um eine adjuvante Therapie ohne bekannte Anschlußtherapie.

Alles in allem gibt es keinen Fall, in dem nach Versagen des CYVADIC-Schemas die Umstellung auf eine andere Chemotherapie einen nachhaltigen Erfolg gebracht hätte.

Es wurde bereits im Rahmen der Erfolgsbeurteilung darauf hingewiesen, daß die beiden Fallgruppen PR und NC - welche aufgrund der vorgegebenen Beurteilungskriterien unterschieden werden müssen - im Gesamtverlauf möglicherweise kein unterschiedliches biologisches Verhalten zeigen.

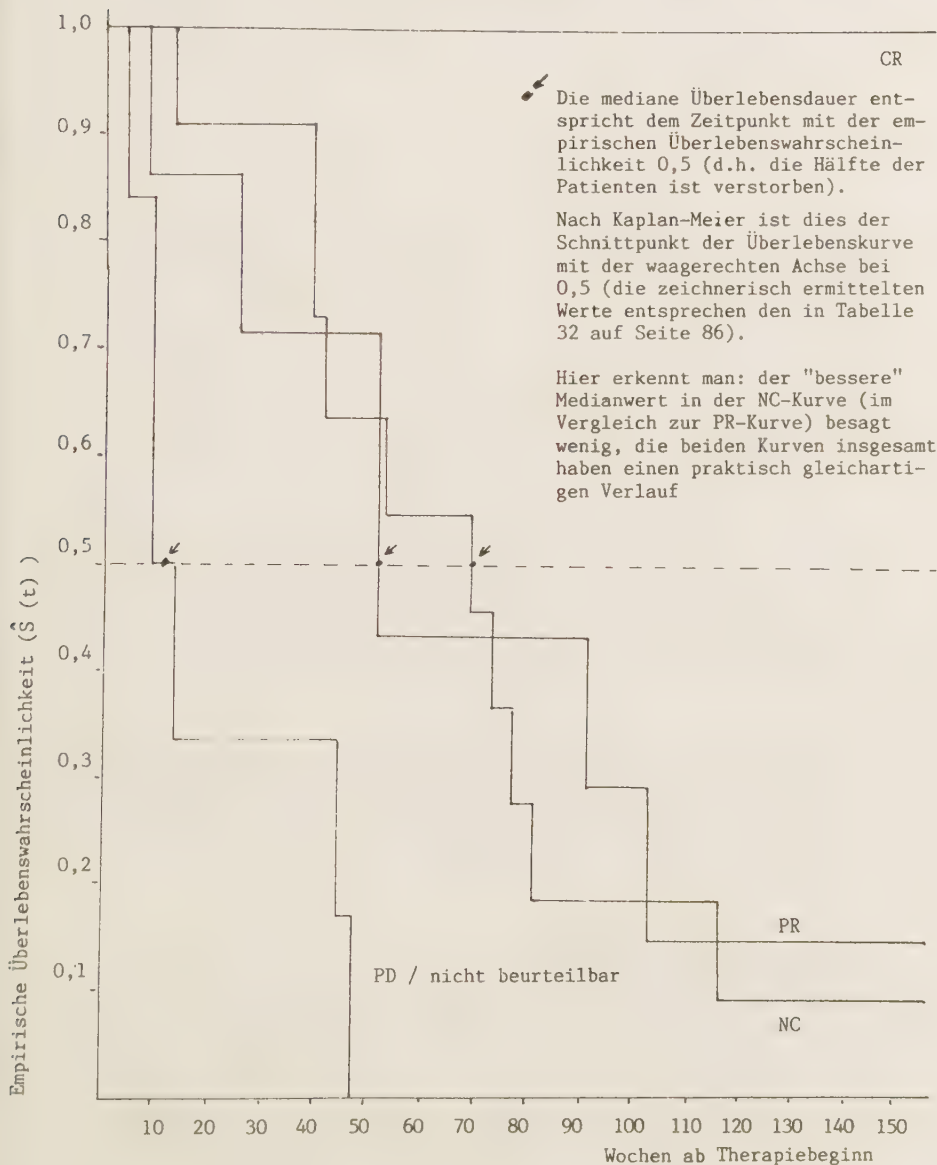
In der Abbildung 15 (nächste Seite) wurden die ermittelten Überlebenszeiten (Tabelle 32) in Überlebenskurven nach Kaplan-Meier umgesetzt (41a), aufgegliedert nach dem jeweiligen Therapieerfolg.

Erfaßt ist hier der komplett dokumentierte Verlauf von drei Jahren (156 Wochen), jeweils gerechnet ab Therapiebeginn. Auffallend sind dabei die nahezu deckungsgleichen Verläufe der PR- und der NC-Kurve. Die Gruppen PD und "nicht beurteilbar" wurden wegen ähnlichen Verhaltens und kleiner Fallzahlen (3+3) zusammengefaßt.

Die CR-Kurve ist eine Gerade, da von den Patienten dieser Gruppe keiner innerhalb von 156 Wochen ab Therapiebeginn verstarb.

Nicht aufgenommen in Abbildung 15 wurde die Überlebenskurve für die Gruppe der adjuvanten Chemotherapie (insgesamt 4 Fälle); das Schaubild würde sonst zu unübersichtlich. Die Kurve dieser Gruppe verläuft im übrigen ein wenig günstiger als die der PR- bzw. NC-Gruppe, zu den einzelnen Überlebensdaten siehe den Anhang 2, Seite 140/141.

Abbildung 15: Überlebenskurven nach Kaplan-Meier (siehe dazu den Text auf Seite 87 sowie die Definition auf Seite 53)



3. Lebensqualität

Die vorstehende Auswertung zeigt bereits, daß auch in Fällen des systemisch metastasierten Weichteilsarkoms ein relativ großer Anteil der Patienten in eine stabile, mehrere Jahre andauernde Remission gebracht werden kann, wobei die 5-Jahres-Überlebensrate ab Therapiebeginn insgesamt zwischen 14 und 24% liegt (s. Tabelle 32 auf Seite 86)."

Dabei wurde bereits mit Nachdruck darauf hingewiesen, daß die häufig gestellte Frage, ob die erzielte Lebenverlängerung im Hinblick auf die schweren Belastungen durch Therapie und Grundkrankheit denn für den Patienten überhaupt einen Gewinn darstelle, letztlich nicht anhand objektiver Kriterien zu entscheiden ist, sondern in jedem Einzelfalle nur von dem Patienten selbst beantwortet werden kann.

Dabei kann der eine Patient durchaus die üblichen Nebenwirkungen wie mäßige Übelkeit und Haarausfall als unerträglich empfinden, während der andere erhebliche Beeinträchtigungen hinnimmt.

Um aber für die Qualität des Überlebens zumindest hinsichtlich der Voraussetzungen ein objektives Maß zu erhalten, wurden die Patienten, bezogen auf die Remissions- bzw. No-change-Dauer unter der CYVADIC-Therapie nach dem Karnofsky-Index beurteilt (vgl. oben Tabelle 13 auf Seite 44).

Bei wechselnden Indexwerten wurde in Anlehnung an die jeweilige Erfolgsbeurteilung der günstigste Wert herangezogen, der mindestens für 4 Wochen festzustellen war. Charakteristisch ist dabei, daß gerade diejenigen Patienten hohe Indexwerte aufweisen, die gut auf die Behandlung ansprechen (29c).

Tabelle 33: Karnofsky-Index

Therapieerfolg	Zahl der Fälle	Mittlerer Index*
CR	6	90 %
PR	7	80 %
NC	11	70 %
* auf ganze Indexwerte gerundet		

VI Toxizität

Während der Durchführung der Gottlieb-Therapie am Klinikum Großhadern kam es in keinem Falle zu einem therapiebedingten Exitus letalis des Patienten oder auch nur zu einem gravierenden Therapiezwischenfall. Dies war im übrigen auch wegen der schonenden Therapieführung, der strikten Einhaltung der angegebenen Höchstdosierungen und der sorgfältigen Kontrolle des Blutbildes nicht zu erwarten.

Insgesamt verstarben überhaupt nur 3 Patienten während der Therapie (siehe Abbildung 6 auf Seite 62).

Im ersten dieser drei Fälle handelt es sich um eine 68-jährige Patientin, mit der in infaustem Stadium die Therapie begonnen wurde, und die bereits nach dem ersten Therapiezyklus tumorabhängig verstarb.

Im zweiten Falle war es eine 21-jährige Patientin, die an einem rasch wachsenden Tumor litt, der bereits zwei Monate nach Erstdiagnose zu einem infausten Krankheitsbild führte. Diese Patientin gelangte nach dem ersten Therapiezyklus sogar in eine Teilremission, sehr bald jedoch war das Wachstum in keiner Weise mehr zu kontrollieren; die Patientin verstarb nach dem zweiten Zyklus - fünf Monate nach Diagnosestellung - tumorabhängig.

Im dritten Falle handelte es sich um eine 57-jährige Patientin, die in den ersten Zyklen sehr gut auf die Therapie ansprach (Teilremission). Der Tumor wurde dann jedoch resistent, die Patientin verstarb nach dem 5. Zyklus tumorabhängig.

1. Blutbild

Grundlage für die Beurteilung der myelotoxischen Wirkung, für die in erster Linie die Komponenten Adriamycin und Cyclophosphamid verantwortlich sind, ist naturgemäß die Kontrolle des Blutbildes.

Darüber hinaus ist das Blutbild auch ein geeigneter Indikator dafür, ob die Dosierung der Therapeutika den Erfordernissen und Möglichkeiten des Einzelfalles entspricht: ein nur geringer Abfall im therapiefreien Intervall ist geradezu ein Hinweis darauf, daß zu niedrig dosiert wurde. In diesem Sinne schlägt ja auch Yap (88) eine Dosiserhöhung vor, wenn die Granulozyten **nicht** unter $1000/\text{mm}^3$ bzw. die Thrombozyten nicht unter $100000/\text{mm}^3$ abfallen.

In gleicher Weise erfordert eine ausbleibende Erholung des Blutbildes zu Beginn des Folgezyklus (etwa auf einen Leukozytenwert von $3000/\text{mm}^3$) eine Erniedrigung der Dosis.

Den im folgenden wiedergegebenen Statistiken liegen ausschließlich solche Therapiezyklen zugrunde, in denen mindestens $2/3$ der vollen Dosis verabreicht wurden (bezogen auf ADM und CPM, so wie auf Seite 61 erläutert).

Dabei sind die ersten fünf Tage des Zyklus, bedingt durch den stationären Aufenthalt der Patienten, durchweg gut dokumentiert; für den jeweils ersten Tag liegt praktisch in jedem Zyklus ein Blutbild vor. Wesentlich weniger Werte stehen für das therapiefreie Intervall zur Verfügung; dies gilt vor allem für die zweite Zyklushälfte.

a) Leukozyten

Bei der Blutbildkontrolle, welche hier schwerpunktmäßig anhand der Leukozyten erläutert wird, soll auf zwei Hauptaspekte abgestellt werden:

Einmal ist dies die Überwachung im Verlauf des jeweiligen Zyklus. Festgestellt werden soll hier, an welchem Tag der Tiefpunkt des therapiebedingten Leukozytenabfalls (der Nadir) liegt und wie weit die Werte abfallen.

Zum anderen wird das Blutbild im Verlauf der gesamten Therapie kontrolliert, um so eine eventuell kumulierende Toxizität der verabreichten Substanzen festzustellen.

aa) Die Entwicklung im vierwöchigen Therapiezyklus

In Abbildung 16 auf der nächsten Seite sind zunächst die Leukozytenwerte im arithmetischen Mittel über dem jeweiligen Tag im Zyklus eingetragen. Erfasst sind hier alle Zyklen aller Patienten, ohne Aufgliederung danach, um den wievielten Zyklus im jeweiligen Therapieprogramm es sich handelt.

Die statistische Basis dieser Darstellungsweise ist relativ breit, die Belegung der einzelnen Zyklustage reicht von $n = 4$ am 20. Tag bis $n = 200$ am Tag 1.

Ein gewisser Nachteil dieser Darstellungsweise (und der in Abbildung 17) liegt darin, daß die für die verschiedenen Zyklustage angegebenen Werte zu einem großen Teil aus unterschiedlichen Zyklen stammen; siehe hierzu die Differenzwerte in den Abbildungen 18 und 19 (auf Seiten 96 und 97).

Abbildung 16 weist mit $1,9 \times 10^3/\text{mm}^3$ einen Leukozyten-Nadir bei Tag 11 auf, auch am Tag 10 und Tag 12 sind die Werte deutlich erniedrigt.

Bei dem relativ gutbelegten Tag 26 ($n=17$) fällt ein Maximum mit $8,2 \times 10^3$ Leukozyten pro mm^3 auf. Auffällig ist auch die deutliche Vergrößerung der Standardabweichungen in der letzten Zykluswoche (Tag 22 - Tag 28).

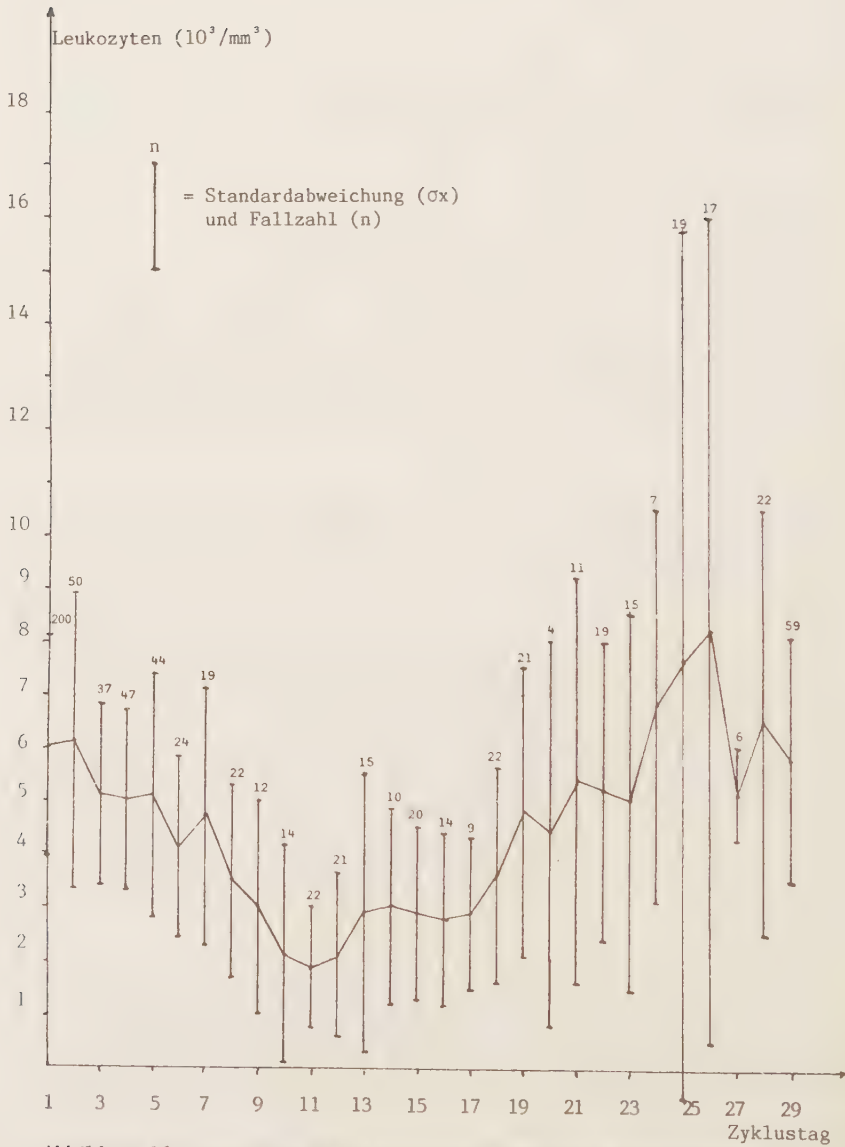


Abbildung 16: Leukozyten im Zyklusverlauf (gemittelte Absolutwerte)

Der Abbildung 17 liegt dasselbe Datenmaterial zugrunde wie der Abbildung 16. Unterschiedlich ist die statistische Verarbeitung: in Abbildung 17 ist jeweils der Medianwert zu jedem Zyklustag dargestellt.

Zunächst zeigt diese Kurve der Medianwerte in etwa den gleichen Abfall wie die gemittelte Kurve in Abbildung 16, allerdings liegt hier der genaue Nadir bei dem ebenfalls recht gut belegten Tag 12 ($n=20$).

Die Medianwerte der Leukozyten in Abbildung 17 liegen im Bereich des Nadirs um etwa eine halbe Einheit unter dem jeweiligen arithmetischen Mittel (Abbildung 16). Dies liegt aber in der Natur der statistischen Methode, da die Leukozyten nicht unter Null fallen können; die Abweichungen vom Medianwert nach unten sind daher auf einen engen Raum begrenzt.

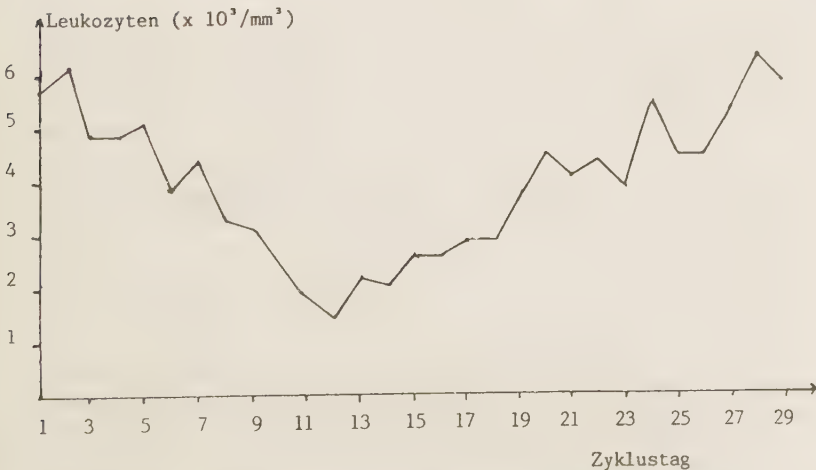


Abbildung 17: Leukozyten im Zyklusverlauf
Mediane Absolutwerte

Im Gegensatz zu Abbildung 16 ist in der Abbildung 17 kein Maximum bei Tag 26 mehr zu erkennen. Auch geht hier kein Medianwert in der zweiten Hälfte des Therapiezyklus in nennenswerter Weise über die Ausgangswerte von von Tag 1 und 2 hinaus.

Der Grund für diesen unterschiedlichen Kurvenverlauf zeigt sich bei Betrachtung der Einzelwerte: Das Maximum bei Tag 26 in Abbildung 16 sowie der Leukozytenanstieg über den Ausgangswert bei den Tagen 24, 25 und 28 beruht im wesentlichen darauf, daß die Werte in einigen Zyklen überaus deutlich, bis hin zu $31 \times 10^3/\text{mm}^3$, anwachsen.

Diese Beobachtung war Anlaß für die eingehende Analyse solcher erhöhten Werte, diese sind in Tabelle 34 zusammengestellt:

Tabelle 34: Leukozyten-Werte über $10 \times 10^3/\text{mm}^3$

Zyklustag:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Werte insgesamt:	200	50	37	47	44	24	19	22	12	14	22	21	15	10
> $10 \times 10^3/\text{mm}^3$:	11	9	4	-	-	2	-	1	-	-	-	-	-	-
> $20 \times 10^3/\text{mm}^3$:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
> $30 \times 10^3/\text{mm}^3$:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Zyklustag:	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Werte insgesamt:	20	14	9	22	21	4	11	19	15	7	19	17	6	22	29
> $10 \times 10^3/\text{mm}^3$:	-	-	-	-	1	1	2	3	2	1	4	4	-	1	4
> $20 \times 10^3/\text{mm}^3$:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	3	-	-	1	4
> $30 \times 10^3/\text{mm}^3$:	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-

Die Angaben über Werte $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ schließen die über $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ und die über $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ mit ein; die Angaben über $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ schließen dementsprechend die Werte über $30 \times 10^3/\text{mm}^3$ mit ein.

In dieser Tabelle ist für jeden Zyklustag angegeben, wieviele Werte über $10 \times 10^3/\text{mm}^3$ liegen, wieviele davon über $20 \times 10^3/\text{mm}^3$ und wieviele davon wiederum über $30 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Erkennbar ist eine auffällige Häufung deutlich erhöhter Laborwerte in der letzten Woche des Therapiezyklus (Tag 22 bis Tag 28). Aus

dieser Zykluswoche sind insgesamt 105 Werte dokumentiert, 15 davon liegen über $10 \times 10^3/\text{mm}^3$, 4 über $20 \times 10^3/\text{mm}^3$, und schließlich 2 über $30 \times 10^3/\text{mm}^3$. Diese insgesamt 15 Werte stammen von 7 verschiedenen Patienten.

Nimmt man den ersten Zyklustag als Referenztag, so sind hier insgesamt 200 Werte dokumentiert, 11 davon liegen über $10 \times 10^3/\text{mm}^3$, kein einziger über $20 \times 10^3/\text{mm}^3$; diese 11 Werte stammen von insgesamt 7 Patienten.

Die vorliegende Datenbasis läßt eine abschließende Deutung dieses Phänomens wohl nicht zu. Eine zumindest mögliche Erklärung für die in der letzten Zykluswoche zu beobachtende Erhöhung der Leukozytenwerte aber ist eine reaktiv-überschießende Leukopoese bei einigen Patienten.

Die Abbildungen 18 und 19 stellen ebenfalls den Verlauf der Leukozytenwerte im Therapiezyklus dar. Hier wurden allerdings nicht die absoluten Werte des jeweiligen Zyklustages zugrundegelegt, sondern die Differenz zu Tag 1 des jeweils selben Zyklus.

Hierdurch wird unter Inkaufnahme einer etwas schmaleren Basis (nicht alle Zyklen sind für den Tag 1 belegt) gewährleistet, daß nicht Zufälligkeiten eine in Wirklichkeit nicht vorhandene Differenz zum Ausgangswert vortäuschen. Eine solche Zufälligkeit könnte etwa darin bestehen, daß an schlecht belegten Zyklustagen gerade solche Zyklen dokumentiert sind, die von vornherein ein besonders hohes oder niedriges Leukozytenniveau aufwiesen.

In Abbildung 18 ist das jeweilige arithmetische Mittel dargestellt, in Abbildung 19 der Medianwert.

In einer vergleichenden Betrachtung der vier Abbildungen 16, 17, 18 und 19 (Seiten 92 bis 97) findet sich durchweg eine deutliche Erniedrigung der Leukozyten im Bereich zwischen Tag 10 und Tag 14; der genaue Punkt des Nadirs ist dabei in Abbildung 16 der Tag 11, in Abbildung 17 und 18 der Tag 12 und in der Abbildung 19 der Tag 13.

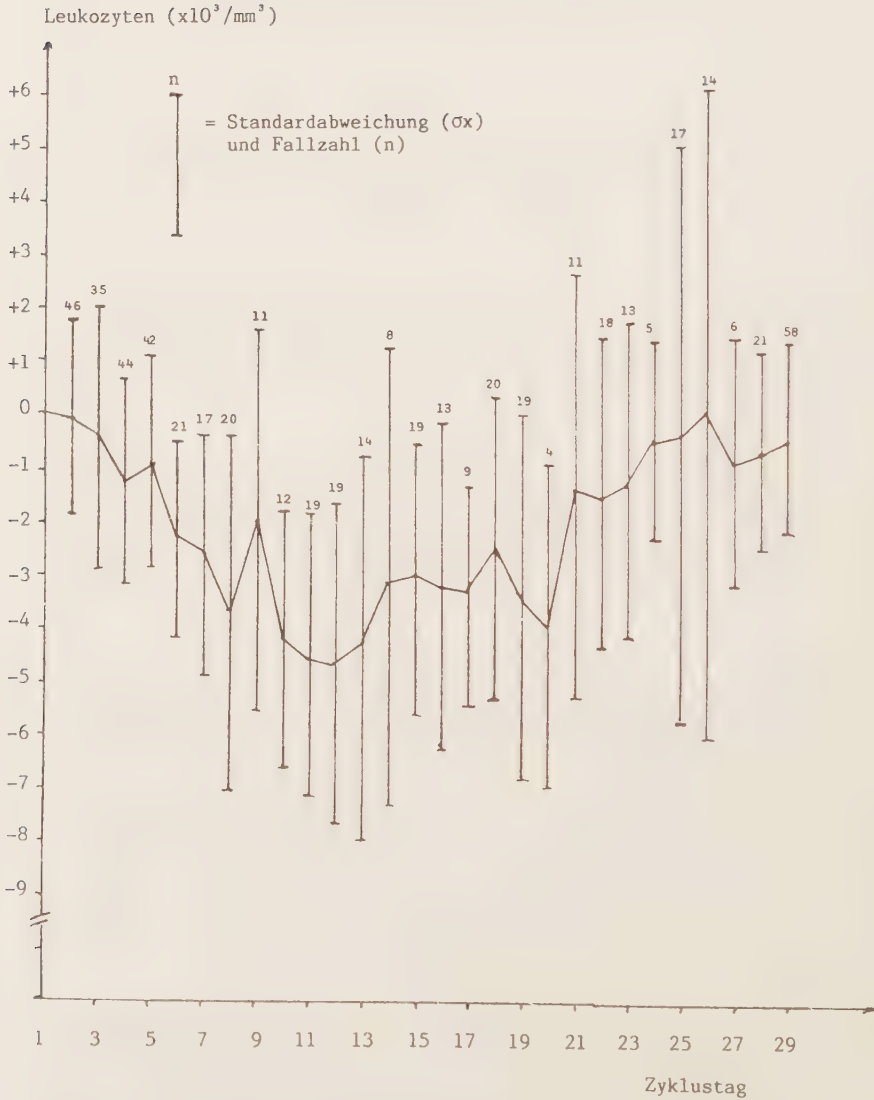
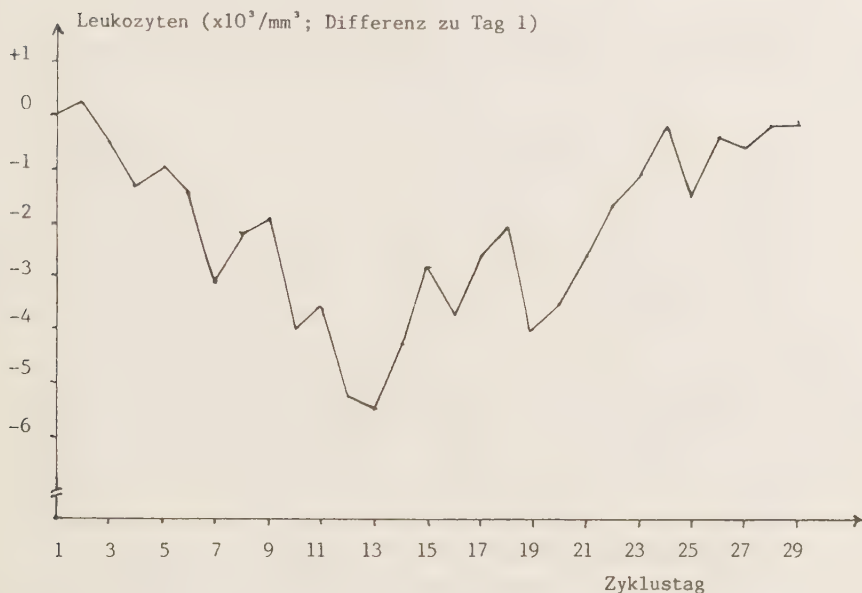


Abbildung 18: Leukozyten im Zyklusverlauf
Mittlere Differenzwerte zu Tag 1

Abbildung 19: Leukozyten im Zyklusverlauf
Mediane Differenzwerte zu Tag 1



Beim Vergleich der Abbildungen 16 und 18, welche beide das arithmetische Mittel zur Grundlage haben (im ersten Falle der absoluten Leukozytenwerte, im zweiten der jeweiligen Differenzbeträge zu Tag 1), fällt zunächst eines auf: Das beschriebene Maximum bei Tag 26 ist auch in Abbildung 18 noch zu erkennen, allerdings nur angedeutet und nicht über dem Niveau des Ausgangswertes (Tag 1).

Untersucht man die für den Tag 26 dokumentierten Einzelwerte, so stellt man fest, daß die Abflachung der Kurve an diesem Tage in der Abbildung 18 auf die schmalere statistische Basis zurückzuführen ist.

In Tabelle 35 sind die für den Tag 26 dokumentierten Einzelwerte aufgeführt, und zwar links die absoluten Werte, rechts die dazugehörenden Differenzwerte zum Tag 1 desselben Zyklus.

Tabelle 35: Leukozytenwerte an Tag 26

Tag 1	Tag 26	Differenz
	25,0	
3,0	2,5	- 0,5
4,8	4,4	- 0,4
8,7	4,4	- 4,3
3,4	3,4	0,0
3,4	2,9	- 0,5
9,8	3,0	- 6,8
3,1	4,3	+ 1,2
	9,0	
	20,0	
10,0	5,9	- 4,1
6,7	1,5	- 5,2
6,5	4,7	- 1,8
4,3	3,2	- 1,1
12,0	17,0	+ 5,0
4,6	24,0	+19,4
4,6	4,4	- 0,2
n =	17	14
$\bar{x}$ =	8,2	0,1
σx =	7,7	6,0
Median:	4,4	- 0,5

Bei den 3 Zyklenn, welche am Tag 1 nicht dokumentiert sind, handelt es sich gerade um solche, die am Tag 26 besonders hohe Werte aufweisen. Da hier nun naturgemäß keine Differenzwerte angegeben werden können, flacht die Kurve an dieser Stelle ab.

Dies gilt umsomehr, als die sonst zu beobachtenden Maxima in der letzten Zykluswoche gerade auf kräftige Erhöhungen in einzelnen Zyklen zurückzuführen sind (vgl. oben Seite 94 mit Tabelle 34).

In Abbildung 18 auf Seite 96 fällt noch eine Art Nebenminimum bei Tag 20 mit einer Differenz von $- 3,9 \times 10^3 / \text{mm}^3$ auf. Allerdings ist dieser Tag nur mit 4 Werten belegt, so daß hier eine verbindliche Aussage nicht möglich ist.

Schließlich gibt es in Abbildung 18 auf Seite 96 auch einen relativen Abfall bei Tag 19. Betrachtet man in dieser Tabelle aber den Verlauf der Werte von Tag 13 bis zum Tag 29, so bleibt der besagte Tiefpunkt bei Tag 19 ebenso wie der Zwischengipfel bei Tag 18 im Bereich einer hinzunehmenden statistischen Schwankungsbreite.

Zusammengefaßt lassen die bisher erörterten Kurven erkennen, daß die Leukozytenwerte im Zyklusverlauf im Bereich zwischen Tag 10 und Tag 13 auf Werte von 1 bis $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ abfallen, daß sie etwa bei Tag 26 ein Maximum erreichen - welches im wesentlichen auf stark erhöhte Einzelwerte zurückzuführen ist - und daß sie gegen Ende des Zyklus praktisch zu den Ausgangswerten zurückkehren.

Abschließend wurden die insgesamt 19 Zyklusverläufe zusammengestellt, bei denen die Leukozytenwerte für den gesamten Verlauf vorliegen ("Komplette Verläufe", Tabelle 36 auf der nächsten Seite).

Kriterium für die Aufnahme in diese Auswahl ist, daß jede Woche des Zyklus mit mindestens einem Wert belegt ist (die Woche gerechnet jeweils von Tag 1 bis 7, von Tag 8 bis 14, von Tag 15 bis 21 und von Tag 22 bis 28).

Fast alle kompletten Verläufe weisen den Leukozytentiefpunkt in dem schon angegebenen Bereich auf (vgl. die Abbildungen 16 bis 19 auf den Seiten 92 bis 97); das arithmetische Mittel der Tage mit dem niedrigsten Leukozytenwert liegt bei Tag 12,8, der Median- und der Modalwert (= häufigster Wert) liegt bei Tag 12.

Darüber hinaus zeigen 7 der 19 vollständig dokumentierten Zyklen ein Maximum in der vierten Woche. Einige deutlich erhöhte Werte an den Tagen 1 bis 3 geben darüber hinaus zumindest zu der Vermutung Anlaß, daß es sich auch hier um überschießende Reaktionen aus dem jeweils vorangegangenen Zyklen handelt.

Tabelle 36: Komplette Verläufe

ZX.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	Nadir Wert Tag
1. 75	6,2	6,5	6,2	4,7	5,5																									
1. 100	6,1			4,6																										
5. 87	10						4,3																							
1. 100	6,7																													
4. 78	5,8																													
2. 78	5,1																													
1. 100	7,4																													
9. 100	4,6																													
10. 100	7,1																													
1. 75																														
4. 87	9,0																													
5. 75	7,3																													
3. 67	5,5																													
4. 67	5,9																													
2. 100	9,3																													
8. 100	8,7																													
5. 100	9,8	2,7	1,5																											
2. 100	11																													
5. 100	10																													
8. 75	6,5																													

Leukozyten (Jeweilige Niedrigstwerte im Mittel): 1,8 (n=18)

Tag des niedrigsten Wertes:

Arithmetisches Mittel: 12,8 (Standardabweichung: 3,5)

Medianwert: 12

Modalwert: 12

(soweit in denselben Zyklus der Niedrigstwert an mehreren Tagen der gleiche ist, wurde als Nadir das arithmetische Mittel aus diesen Tagen gebildet)

* Dosierung in Prozent der vollen Dosis (zur Berechnung siehe Tabelle 21 auf Seite 60)

bb) Die Entwicklung im Therapieverlauf

Abbildung 20 auf der folgenden Seite stellt den Verlauf des Leukozytenwertes von Therapiezyklus zu Therapiezyklus dar. Berücksichtigt wurden dabei alle Zyklen - einschließlich derer, in denen die Komponenten ADM und CPM mit einer Dosierung von weniger als $2/3$ der protokollgemäßen Volldosis gegeben wurde.

Zum einen kommt es nämlich bei der Darstellung des gesamten Therapieverlaufes nicht in dem Maße auf die Dosierung des einzelnen Zyklus an, wie dies im vorangegangenen Kapitel der Fall war. Zum anderen würde eine Herausnahme der mindersdosierten Zyklen zumindest in dem Maße zu einem systematischen Fehler führen, in dem die Dosisreduzierung auf eine festgestellte Leukopenie zurückzuführen ist: Es würden gerade die aussagekräftigen Werte unterdrückt.

Im Ergebnis tritt in den ersten 5 Zyklen zunächst eine vollständige Erholung der Leukopoese ein. Dabei wurde im Therapieverlauf gerade in diesen Zyklen weder die mittlere Dosis erniedrigt (Tabelle 21 auf Seite 60) noch das therapiefreie Intervall gespreizt (Tabelle 23 auf Seite 64; Medianwert).

Vom fünften bis zum elften Zyklus fällt die durchschnittliche Leukozytenzahl zu Beginn des Therapiezyklus dann von $6,4$ auf $4,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ ab; der - ohnehin geringfügige - Anstieg auf $4,8 \times 10^3/\text{mm}^3$ im zwölften Zyklus ist nur mit drei Werten belegt.

Dieser Abfall in der zweiten Therapiehälfte geht zudem einher mit einer Dosisreduzierung in den Zyklen 6 und 8 (Tabelle 21 auf Seite 60) und einer Intervallspreizung in den Zyklen 6, 9 und 10 (Tabelle 23 auf Seite 64).

Insgesamt ist also das Blutbild hinsichtlich der Leukozyten in der ersten Hälfte der Therapie (d.h. bis einschließlich zum 5. Zyklus) stabil, unterliegt aber vom 6. Zyklus an einer mäßig-kumulierenden Toxizität.

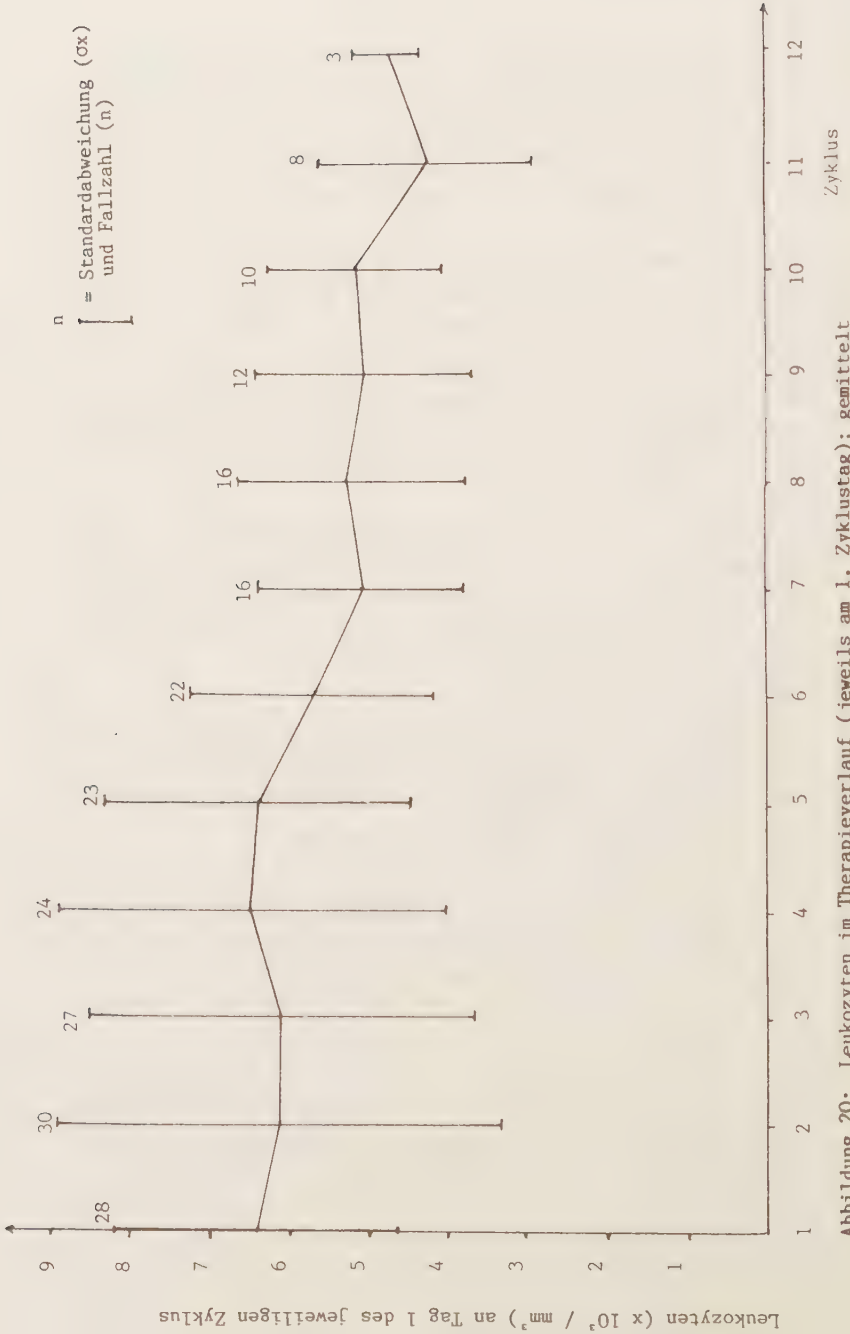


Abbildung 20: Leukozyten im Therapieverlauf (jeweils am 1. Zyklustag); gemittelt

b) Thrombozyten

Um ein erstes Bild von der Entwicklung des Thrombozytenwertes im Verlauf des Therapiezyklus zu gewinnen, wurden zunächst in der nachstehenden Tabelle 37 diejenigen Therapiezyklen zusammengefaßt, für die sowohl Tag 1 als auch ein Tag aus der Mitte des Zyklus (Tag 14 bis 19) belegt ist.

Der durchschnittliche Thrombozytenwert (arithmetisches Mittel) für Tag 1 bzw. für die Tage 14 bis 19 ist mit $277 \times 10^3/\text{mm}^3$ bzw. $264 \times 10^3/\text{mm}^3$ praktisch derselbe.

Tabelle 37: Thrombozyten im Zyklusverlauf			
Tag	n	$\bar{x}$	σ_x
1	22	277	153
14 bis 19	22	264	193
Angegeben ist jeweils das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) in $10^3/\text{mm}^3$ sowie die Standardabweichung (σ_x)			
n = Zahl der dokumentierten Werte, wobei nur solche Zyklen berücksichtigt wurden, die einen Wert sowohl für Tag 1 als auch für den Zeitraum von Tag 14 bis 19 aufweisen			

Schließlich wurde auch der Mittelwert aus den Thrombozyten am ersten Zyklustag danach aufgeschlüsselt, um den wievielten Zyklus im Therapieprogramm es sich handelt.

Dargestellt ist diese Auswertung in Abbildung 21 auf der folgenden Seite. Es zeigt sich ein insgesamt mäßiger, aber doch stetiger und in einer großen Fallzahl belegter Abfall von $294 \times 10^3/\text{mm}^3$ im ersten Zyklus auf $200 \times 10^3/\text{mm}^3$ im zehnten bzw. $230 \times 10^3/\text{mm}^3$ im elften Zyklus. Der Wert von $261 \times 10^3/\text{mm}^3$ im zwölften Zyklus ist nur mit drei Werten belegt, also wenig aussagekräftig.

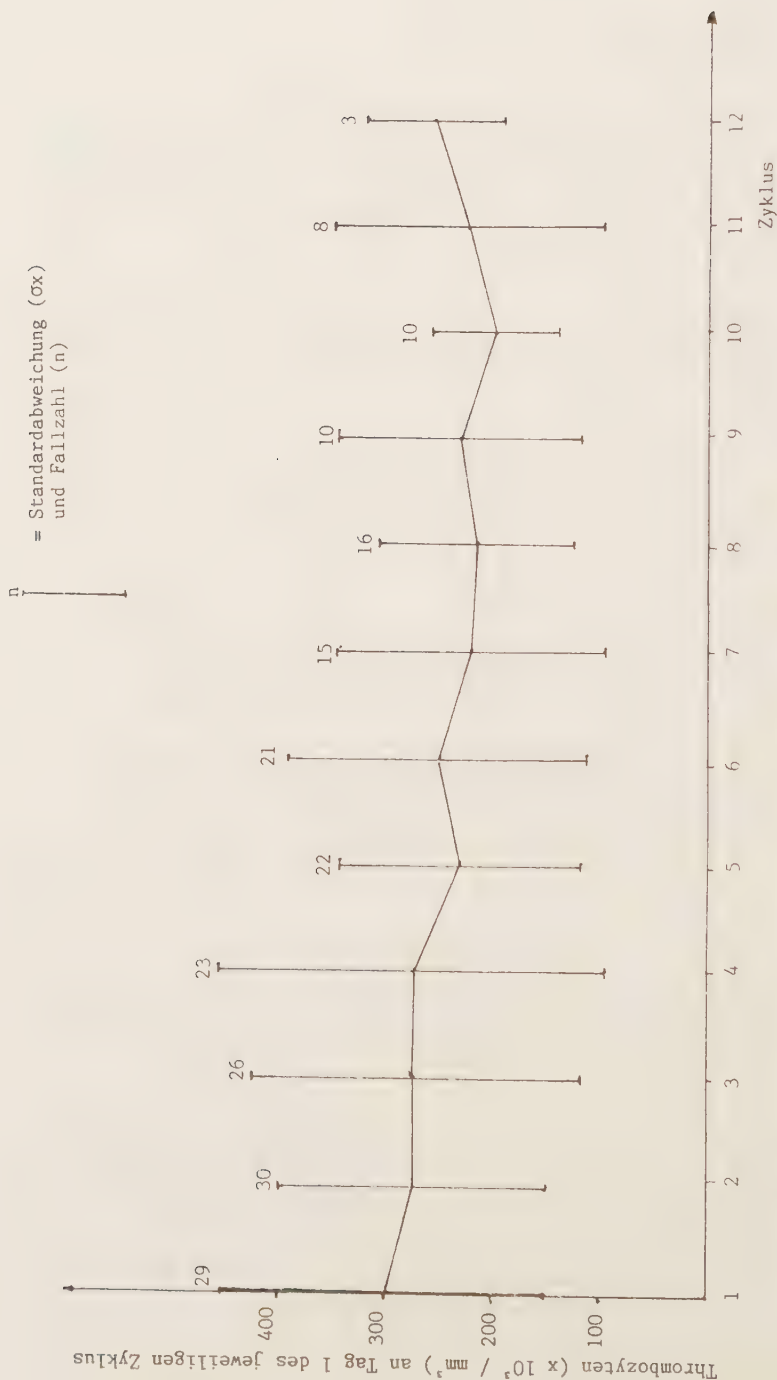


Abbildung 21: Thrombozyten im Therapieverlauf (jeweils am 1. Zyklustag); gemittelt

c) Rotes Blutbild

Auch für das rote Blutbild ist zunächst das arithmetische Mittel der Erythrozyten- und Hämoglobinwerte in der Mitte aller Therapiezyklen ermittelt und den entsprechenden Ausgangswerten gegenübergestellt worden (Tabellen 38 und 39).

Tabelle 38: Erythrozyten im Zyklusverlauf

Tag	n	$\bar{x}$	σx
1	22	4,2	0,85
14 bis 19	22	3,8	0,64

Angegeben ist jeweils das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) in $10^6/\text{mm}^3$ sowie die Standardabweichung (σx)

n = Zahl der dokumentierten Werte, wobei nur solche Zyklen berücksichtigt wurden, die einen Wert sowohl für Tag 1 als auch für den Zeitraum von Tag 14 bis 19 aufweisen

Tabelle 39: Hämoglobin im Zyklusverlauf

Tag	n	$\bar{x}$	σx
1	23	12	2,6
14 bis 19	23	11	1,8

Angegeben ist jeweils das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) in g/dl sowie die Standardabweichung (σx)

n = Zahl der dokumentierten Werte, wobei nur solche Zyklen berücksichtigt wurden, die einen Wert sowohl für Tag 1 als auch für den Zeitraum von Tag 14 bis 19 aufweisen

Entsprechend der langen Erythrozytenlebensdauer ist hier nach 14 Tagen kein deutlicher Abfall zu erwarten und tritt auch nicht ein: Die Werte für die Erythrozyten und das Hämoglobin unterscheiden sich in der Mitte des Therapiezyklus praktisch nicht von den Werten für Tag 1.

Darüber hinaus wurde auch eine eventuell kumulierende Toxizität auf das rote Blutbild untersucht. Das Ergebnis findet sich in der nachstehenden Abbildung 22. Ein Abfall von Erythrozyten oder Hämoglobin während der Therapie ist hiernach nicht erkennbar. Abzusehen ist dabei allerdings von dem letzten, nur mit $n=3$ Werten belegten Zyklus.

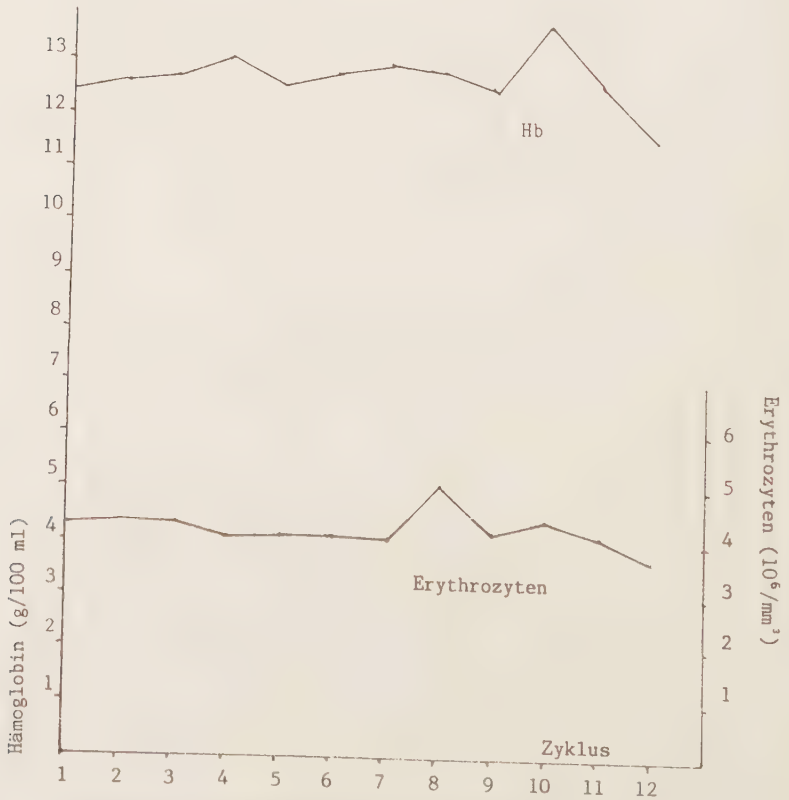


Abbildung 22: Rotes Blutbild im Therapieverlauf

2. Neurotoxizität

Neurotoxische Wirkungen der CYVADIC-Therapie dokumentieren sich in aller Regel als Neuropathie. Beobachtet wurden im allgemeinen, soweit es dazu kam, Parästhesien und auch Sensibilitätsstörungen, vor allem im Bereich der Finger und Zehen. Vereinzelt ist auch ein Reflexverlust protokolliert.

Um hier ein standardisierbares Maß für das Auftreten solcher Störungen im Verlauf der Therapie zu gewinnen, wurde darauf abgestellt, ob die VINCRISTIN-Gabe im Hinblick auf neurotoxische Manifestationen unter die protokollgemäße Dosis reduziert werden bzw. abgesetzt werden mußte.

Zu berücksichtigen ist dabei folgendes: Nach dem in Tabelle 16 auf Seite 49 mitgeteilten Therapieschema beträgt die VINCRISTIN-Dosis $1,5 \text{ mg/m}^2$ Körperoberfläche, ist aber auf einen Absolutbetrag von 2 mg/m^2 Körperoberfläche begrenzt. Sie wird also von einer Körperoberfläche von $1,34 \text{ m}^2$ an nicht mehr erhöht.

Aus diesem Grunde wurde zur Darstellung der Neurotoxizität nicht - wie im Falle von Cyclophosphamid und Adriamycin - die gemittelte Dosis aus den jeweiligen Therapiezyklen zugrundegelegt, sondern lediglich die Dosisreduktion als solche.

Tabelle 40: Vincristin-Gabe im Therapieverlauf

Zyklus:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Anzahl:	34	31	28	26	26	23	18	16	13	10	9	3
VCR red.:	-	1	4	4	3	1	1	1	2	-	-	-

In der Rubrik "VCR reduziert" sind nur solche Zyklen enthalten, in denen speziell dieses Medikament in reduzierter Dosis gegeben wurde. Zyklen, in denen alle Komponenten in gleichmäßig verminderter Dosierung verabreicht wurden, sind im Hinblick auf die Neurotoxizität weniger aussagekräftig.

Tabelle 40 läßt eine gehäufte Reduktion bzw. das Absetzen von Vincristin gegen Therapieende nicht erkennen - auch dann nicht, wenn man die abnehmende Gesamtzahl der Zyklen gegen Ende der Therapie berücksichtigt.

3. Kardiotoxizität

Zeichen einer kardiotoxischen Wirkung traten bis auf wenige Ausnahmen nicht in Erscheinung; lediglich einmal mußte die Therapie wegen Herzrhythmusstörungen nach dem 9. Zyklus in modifizierter Form, das heißt ohne Adriamycin, weitergeführt werden.

Anzeichen einer kumulierend-toxischen, bleibenden Schädigung im Sinne einer Kardiomyopathie wurden im Verlauf der CYVADIC-Behandlung überhaupt überhaupt nicht beobachtet.

Allerdings erhielt einer der sechs Patienten mit Vollremission (4. Verlaufsbeschreibung auf Seiten 114/115) drei Jahre nach komplett durchgeführter Gottlieb-Therapie wegen eines Spätrezidivs nochmals eine Kombinationstherapie mit Cis-Platin und Adriamycin.

Dies erfolgte offensichtlich deshalb, weil er mit CYVADIC eine langanhaltende Vollremission erreicht hatte, während sich ein dauerhafter Erfolg mit diversen Zytostatikakombinationen ohne Adriamycin nicht mehr erreichen ließ.

Erst bei dieser wiederholten Gabe von Adriamycin gab der Patient dann Anlaß zum Verdacht auf eine beginnende Kardiomyopathie.

4. Übelkeit und Erbrechen

Im Gegensatz zu den kaum aufgetretenen kardiotoxischen Effekten wurden Übelkeit, Erbrechen und auch Appetitlosigkeit bei einer großen Zahl von Patienten beobachtet. Im allgemeinen kam es bereits im ersten bzw. in den ersten Zyklen dazu und wurde von den Patienten subjektiv in unterschiedlicher Weise toleriert. Die nachstehende Tabelle 41 gibt einen Überblick über das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung der Therapie.

Tabelle 41: Übelkeit und Erbrechen	
Zahl der nach Gottlieb behandelten Patienten:	34
Davon litten, meist bereits im ersten Therapiezyklus, nach ihren Angaben in erheblichem Maße an Übelkeit und Erbrechen:	12

VII Komplette Remissionen (Einzelfallberichte)

Die nachstehende Einzelfallschilderung hat ausschließlich diejenigen Verläufe zum Gegenstand, in denen eine komplette Remission erzielt wurde. Die Darstellung erfolgt im Hinblick auf die besondere Bedeutung, welche den Vollremissionen bei der Beurteilung der gesamten Therapie zukommt (siehe die abschließende Diskussion auf den Seiten 118 ff).

Die Altersangaben beziehen sich jeweils auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns.

1. Patient

Geschlecht: männlich

Alter: 62 Jahre

Diagnose: Undifferenziertes Hämangiosarkom links subpektoral; Metastasierung in regionale Lymphknoten. Fernmetastasen, insbesondere in Lunge, Leber und Skelett, wurden nicht festgestellt

Vorgeschichte: Nach Diagnosestellung Extirpation des Tumors und anschließende Bestrahlung. Da unter dieser Therapie Lymphknoten aufschossen, wurde sie abgebrochen und eine Behandlung nach Gottlieb durchgeführt.

Therapieverl.: Die Therapie wurde subjektiv und objektiv gut vertragen, der Patient fühlte sich während des therapiefreien Intervalls wohl. Nach dem 8. Zyklus kam es zu Parästhesien, was zum Absetzen von

VCR im 9. Zyklus führte. Danach konnte VCR wieder gegeben werden.

Die CYVADIC-Therapie wurde bis zum Erreichen der ADM-Höchstosis im 11. Zyklus durchgeführt, im Anschluß daran wurde ausschließlich nach der modifizierten, das heißt ADM-freien Gottlieb-Therapie behandelt.

Erfolg: Bereits nach dem vierten Zyklus waren die Lymphknoten nicht mehr nachweisbar, der Patient war tumorfrei. Diese Vollremission hielt nach den vorliegenden Befunden mindestens 96 Wochen an, für die Zeit danach ist eine erneute Manifestation des Tumors nicht bekannt.

Der Patient lebte bei Abschluß der Studie, die Überlebenszeit beträgt bis dahin 4 3/4 Jahre.

2. Patient

Geschlecht: Männlich

Alter: 59 Jahre

Diagnose: Rhabdomyosarkom des linken Oberschenkels mit Lungenmetastasen

Vorgeschichte: Nach Diagnosestellung Operation und einen Monat später Nachresektion, da bei der ersten Operation keine Entfernung im Gesunden erfolgt war. 3 Monate später begann die zytostatische Therapie nach Gottlieb wegen zwischenzeitlich festgestellter Lungenmetastasen

Therapieverl.: Die Therapie konnte bis zum Ende durchgeführt werden, nach Erreichen der ADM-Höchstosis wurden dann noch 9 Zyklen der modifizierten Therapie nach Gottlieb angeschlossen. Der Patient klagte während der eigentlichen Gottliebtherapie über keinerlei Beschwerden, irgendwelche Einschränkungen in der Dosierung bzw. Intervallspreizungen mußten nicht vorgenommen werden.

Der Allgemeinzustand war gut, eine Leistungsmin-
derung war nicht zu verzeichnen. Lediglich in
der modifizierten Anschlußtherapie klagte der
Patient über lang anhaltenden Brechreiz, Durch-
blutungsstörungen und später auch Gewichts-
verlust bei inzwischen mäßigem Allgemeinzustand.

Erfolg: Nachdem die Lungenmetastasen zunächst nur compu-
tertomographisch gesichert waren, gaben sie sich
in der ersten Therapiephase auch in der Röntgen-
übersichtsaufnahme zu erkennen. Im späteren Ver-
lauf zeigen sich dann erhebliche Unsicherheiten
in den einschlägigen Befunden, wobei mehrheit-
lich eine fortbestehende Metastasierung dia-
gnostiziert wurde.

In der Befundung der nach Therapieabschluß ge-
fertigten Thoraxaufnahme hieß es noch: "die
fleckigen Verschattungen sind am ehesten meta-
stasentypisch erklärbar". Diese ursprüngliche
Annahme konnte jedoch im weiteren Verlauf korri-
giert werden.

Die beschriebenen, fraglichen Manifestationen
ließen ohne jede Therapie bei allen späteren
Kontrolluntersuchungen keinerlei Veränderung er-
kennen. Auch lebte der Patient beim Abschluß der
Studie, 5 1/2 Jahre nach Therapieende, ohne daß
irgendeine Neumanifestation des Tumors bekannt
geworden wäre.

Eine abschließende Befundung des gesamten Verlaufes führte dann zu der nunmehr gesicherten Einstufung als Vollremission.

3. Patient

Geschlecht: Weiblich

Alter: 27 Jahre

Diagnose: Malignes, rezidivierendes Fibrohistiozytom des linken Herzvorhofes

Vorgeschichte: Nach Diagnosestellung operative Tumorentfernung, 11 Monate später wegen zwischenzeitlich erfolgter Rezidivierung zytostatische Therapie nach Gottlieb.

Therapieverl.: Bei recht guter Verträglichkeit konnten 9 Zyklen protokollgerecht verabreicht werden. Danach erfolgte wegen zwischenzeitlich aufgetretener Rezidivierung eine Umstellung auf Cis-Platin.

Erfolg: Bereits nach dem ersten Therapiestoß zeigte sich eine deutliche Rückbildung des Tumors, nach dem 4. Zyklus waren nur noch kleine Gewebereste im linken Vorhof zu erkennen, die im Computertomogramm als Narbengewebe identifiziert werden konnten. Später kam es dann zu erneuter Progredienz und auch die Gabe von 2 Zyklen Cisplatin konnte eine massive Rezidivierung nicht verhindern.

In der Folgezeit wurde eine große Zahl von Rezidivoperationen vorgenommen, die offenkundig

eine gewisse Kontrolle des Tumors ermöglichen. Bei Abschluß der Studie, 3 1/2 Jahre nach dem Ende der CYVADIC-Therapie, lebte die Patientin.

4. Patient

Geschlecht:	Männlich
Alter:	51 Jahre
Diagnose:	Myxoliposarkom des Knies mit rezidivierender Metastasierung im Abdomen.
Vorgeschichte:	Nach Diagnosestellung erfolgte operative Tumoresektion. Im Situs allerdings mußten lt. Operationsbericht Metastasen belassen werden. Danach wurde mit der Chemotherapie nach Gottlieb begonnen.
Therapieverl.:	Die Therapie konnte im wesentlichen protokollgemäß bis zum Erreichen der ADM-Höchstosis nach dem 11. Zyklus durchgeführt werden. Lediglich zweimal erfolgte eine geringfügige Dosisminderung wegen eines grenzwertig leukopenischen Blutbildes. Gemessen wurde ein verlängertes systolisches Zeitintervall, welche jedoch in der eigentlichen Gottliebtherapie nicht zu therapeutischen Konsequenzen nötigte.
Erfolg:	Bereits nach dem 3. Zyklus waren die intraabdominell belassenen Metastasen im CT nicht mehr nachweisbar. Eine solche Diagnosestellung im Gebiet der Operation ist sicher nicht unproblematisch, jedoch bestätigt auch der weitere Ver-

lauf die Einstufung als Vollremission: der Patient blieb zwei Jahre tumorfrei.

Ausgang: Nach der CYVADIC-Therapie erhielt der Patient zunächst eine modifizierte Erhaltungstherapie mit Actinomycin D, Endoxan und DTIC. Nach zweijähriger Tumorfreiheit und erneuter Rezidivierung wurde nach verschiedenen Protokollen therapiert; ein deutlicher Erfolg stellte sich jedoch nicht ein. Schließlich, genau drei Jahre nach Abschluß der Gottlieb-Therapie, wurde wegen der offenkundigen ADM-Sensibilität des Tumors eine Cis-Platin/Adriamycin-Kombination verabreicht. Diese mußte jedoch bald abgebrochen werden, weil sich jetzt, nach Überschreiten der schon früher gegebenen ADM-Höchstosis, der Verdacht auf eine beginnende Kardiomyopathie zeigte. Ein weiteres Jahr später verstarb der Patient.

5. Patient

Geschlecht:	Weiblich
Alter	52 Jahre
Diagnose:	Rhabdomyosarkom des kleinen Beckens mit Einbruch in die Harnblase und multipler Metastasierung in das Skelett
Vorgeschichte:	Die Patientin hatte bereits im Jahr vor Therapiebeginn mit Schmerzen in Gesäß und Oberschenkel sowie dem Verdacht auf Wurzelirritationen eine Symptomatik entwickelt, die mit der späteren Diagnosestellung vereinbar ist. Als der maligne Charakter der Erkrankung erkannt wurde, war

Bereits eine ausgedehnte osteolytisch-osteoplastische Metastasierung im Becken-, Rippen- und Schulterbereich sowie in die Schädelkalotte erfolgt. Die Patientin wurde daher unverzüglich einer zytostatischen Therapie nach Gottlieb zugeführt.

Therapieverl.: Es wurden 9 Zyklen der CYVADIC-Therapie gegeben. Allerdings klagte die Patientin sehr bald über starke Nebenwirkungen, insbesondere Übelkeit und Erbrechen. Im Hinblick darauf, daß der Tumor offensichtlich unter Kontrolle war, wurden daher nach dem 6. Zyklus deutliche Intervallspreizungen vorgenommen. Nach dem 9. Zyklus erfolgte, da die ADM-Höchstosis ohnehin fast erreicht war, keine weitere Therapie mehr. Auch ist eine zytostatische Anschlußtherapie nicht bekannt.

Erfolg: Bereits nach dem 2. Therapiestoß zeigte die Patientin einen deutlichen Rückgang des Lokalbefundes. Auch das Skelett-Szintigramm war nach weiteren 6 Monaten bis auf einen unklaren Restbefund an der Schädelkalotte und der rechten Ileosakralfuge negativ. Bei Therapieende war der Lokalbefund weitgehend normalisiert, letztlich war jedoch nicht zu entscheiden, ob noch Tumorgewebe oder nur noch narbige Residuen vorhanden waren. Ein Kontrollszintigramm wurde in Ermangelung "therapeutischer Konsequenzen" nicht mehr gefertigt.

Drei Jahre nach Therapieende jedoch war der insoweit unauffällige Gesundheitszustand der Patientin unverändert und auch bei Abschluß der Studie, ein weiteres Jahr später, zeigte die Patientin keine Erkrankungsanzeichen.

6. Patient

Geschlecht: Weiblich

Alter: 37 Jahre

Diagnose: Liposarkom des Abdomens

Vorgeschichte: Nach einer Reihe von Palliativoperationen, zuletzt mit subtotaler Tumorresektion, erfolgte die Chemotherapie nach Gottlieb. Diese Behandlung wurde bis zum Erreichen der ADM-Höchstosis im 12. Zyklus durchgeführt.

Therapieverl.: Die Therapie wurde im großen und ganzen gut vertragen, allerdings mußte in einigen Zyklen die Dosis wegen eines leukopenischen Blutbildes reduziert werden. Auch wurde in drei Fällen wegen Sensibilitätsstörungen bzw. Reflexverlustes auf Vincristin verzichtet.

Nach Abschluß der eigentlichen Gottliebtherapie erhielt die Patientin noch 18 Zyklen des modifizierten Schemas.

Erfolg: Nach operativer subtotaler Tumorentfernung konnte die Patientin durch die zytostatische Therapie in eine stabile Vollremission gebracht werden, welche 117 Wochen anhielt. 13 Wochen nach Ende der modifizierten Gottliebtherapie kam es zu erneuter Rezidivierung, es wurde wiederum palliativ operiert. Ein Jahr danach verstarb die Patientin tumorabhängig.

C Diskussion

Im Sinne der eingangs erläuterten Fragestellung (s. Einführung, Seite 9) werden im nachstehenden Teil C I zunächst Therapieprotokoll und Ergebnisse der zytostatischen Behandlung in Großhadern unter Berücksichtigung der bereits bekannten Veröffentlichungen interpretiert. Sodann soll versucht werden, auf dieser Grundlage einen argumentativen Beitrag zur weiteren Handhabung des CYVADIC-Schemas zu leisten (Teil CII auf den Seiten 132 ff.).

I Vergleichende Interpretation

1. Das Therapieprotokoll

Zwischen den verschiedenen, in Tabelle 10 auf Seite 39 mitgeteilten Varianten des CYVADIC-Schemas fällt zunächst eine bestimmte Art der Abwandlung auf: In der ursprünglich von Gottlieb vorgeschlagenen Form setzt der neue Therapiestoß jeweils am 22. Zyklustag ein (Tabelle 10 auf Seite 39, Nummern 1 bis 4, 6 und 7).

Demgegenüber hat sich der Abstand zwischen den jeweiligen Behandlungszyklen bei Pinedo (Tabelle 10, Nummern 5 und 89) sowie in der III. Medizinischen Klinik in Großhadern von vornherein auf 29 Tage erhöht (stets gezählt vom ersten Zyklustag bis zum erstem Tag des Folgezyklus).

Berücksichtigt man allerdings, daß auch in den anderen Therapie-schemata ein Wiederbeginn am 22. Tage nur nach Regeneration des peripheren Blutbildes erfolgt (88), so mag sich der Unterschied zwischen den beiden unterschiedlichen Protokollen in der Praxis weitgehend ausgleichen.

Für das ursprüngliche Schema spricht dabei eine größere Flexibilität, welche es erlaubt, bei hinreichender Verträglichkeit in kürzeren Intervallen zu therapieren. Andererseits ist die Gesamtzahl der verabreichbaren Zyklen durch die kumulative ADM-Höchst-dosis begrenzt, so daß eine schnellere Zyklenfolge ein früheres Therapieende zur Folge hat.

Die zweite ins Gewicht fallende Besonderheit schließlich weist die von Yap, der ebenfalls dem Gottlieb-Team angehört, berichtete Therapie auf (Tabelle 10, Nummer 6 und hierzu insbesondere die Anmerkung 7). Diese ist dadurch besonders flexibel gehalten, daß nicht nur die Dauer des therapiefreien Intervalls von der zwischenzeitlich eingetretenen Erholung des peripheren Blutbildes abhängig gemacht wird, sondern auch die Dosierung ("nadir adjusted therapy").

Diese Orientierung an der toxischen Wirkung auf das periphere Blutbild soll die Dosierung in einem optimalen Bereich halten: Bei nur mäßigem Abfall der Leukozyten wäre ein noch vorhandener Spielraum für eine höhere Dosierung nicht ausgeschöpft worden, bei einem zu deutlichen Abfall hingegen würden die nebenwirkungsbedingten Risiken den Nutzen der Therapie überwiegen.

In diesem Sinne hatte auch Karakousis in einer von ihm durchgeführten Studie (43) beobachtet, daß von 12 CYVADIC-behandelten Patienten mit einer objektiven Remission (CR bzw. PR) sieben eine hämopoetische Toxizität erkennen ließen, während dies in der Gruppe der Nonresponder (PD, 22 Fälle) nur in vier Verläufen und in der NC-Gruppe (17 Fälle) nur in drei Verläufen beobachtet wurde. Karakousis empfiehlt daher, die CYVADIC-Therapie bis zum Eintritt einer milden hämatotoxischen Wirkung "voranzutreiben" (to push).

Der von Yap bzw. Gottlieb für die Granulozyten angegebene Vorgabewert beträgt $1000/\text{mm}^3$ (88): Wenn dieser Wert im therapiefreien Intervall nicht unterschritten wird, erhöht Yap die Dosis (im einzelnen siehe Tabelle 10 auf Seite 39 mit Anmerkung 7). Gesteigert wird dabei maximal bis auf 120% der eigentlichen Volldosis,

die tatsächlich gegebene Durchschnittsdosis beträgt wegen erforderlicher Dosisreduktionen bei anderen Patienten 100%.

Die resultierende hämatotoxische Wirkung ergibt sich aus Tabelle 14 auf Seite 45: Der mediane Granulozytennadir liegt in den jeweiligen Zyklen zwischen $0,7$ und $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, der mediane Leukozytennadir zwischen $1,7$ und $2,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ (siehe Tabelle 14 auf Seite 45).

Vergleicht man nun diese Werte mit den entsprechenden Daten aus der CYVADIC-Anwendung in der III. Medizinischen Klinik in Großhadern, dann ist zwar die durchschnittliche Dosierung bei Yap im Mittel um 5% höher (100% im Vergleich zu etwa 95%, siehe Tabelle 21 auf Seite 60); die Leukozytentiefstwerte hingegen unterscheiden sich kaum, der Abfall ist bei Yap nach den vorstehend wiedergegebenen Angaben sogar weniger deutlich. Der mediane Nadir betrug in Großhadern $1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ (siehe Abbildung 17 auf Seite 93).

Ob allerdings die unterschiedlichen Therapievarianten ihren Ausdruck auch in unterschiedlichen Ergebnissen finden, wird ggf. im Rahmen der vergleichenden Erfolgsbeurteilung zu prüfen sein.

2. Vergleichende Erfolgsbeurteilung

a) Ansprechraten

Vergleicht man die in Tabelle 10 auf Seite 39 mitgeteilten Ansprechraten der verschiedenen Studien (CR+PR), so zeigt sich zunächst ein völlig uneinheitliches Bild. Die Angaben bewegen sich zwischen 15% und 56%; irgendeine tragfähige, allgemeingültige Aussage ist hiernach nicht möglich.

Noch diffuser ist das Bild im Hinblick auf die Ansprechraten hinsichtlich der einzelnen Sarkomarten, bei denen noch das Problem der kleinen Fallzahlen hinzukommt (siehe im einzelnen Tabelle 11 auf Seite 41).

Dieser Stand der Dinge ist unbefriedigend; insbesondere fragt sich, ob eine solche Divergenz mit individuellen Schwankungsbreiten erklärt werden kann, oder ob sie nicht vielmehr darauf hinweist, daß die bisherige Methodik der Erfolgsbeurteilung unzureichend ist.

Schon im Rahmen der vorliegenden Studie wurde dargetan, daß die Abgrenzung zwischen der PR- und der NC-Gruppe sehr problematisch ist. Dies betrifft zunächst die Tatsache, daß es durchaus Verläufe gibt, die vom Gesamtbild her eine gute Therapiesensibilität des Tumors aufweisen, welche aber in getreuer Beachtung der vorgegebenen Remissionskriterien (Tabelle 8 auf Seite 34) in die NC-Gruppe eingestuft werden müssen. Das in Teil B IV (Seiten 67 ff) mitgeteilte Dokumentationsbeispiel etwa ist ein solcher Fall.

Hinzu kommt, daß hinsichtlich der medianen Überlebenszeit ab Therapiebeginn zwischen der NC-Gruppe und der PR-Gruppe kaum ein Unterschied festzustellen ist (s. die Tabellen 12 auf Seite 43 und 32 auf Seite 86).

Darüberhinaus ist auch von der Diagnosestellung her die Abgrenzung zwischen definitionsgemäßer Teilremission und No change ein Problem, da es im Hinblick auf die beschriebenen Kriterien in der Praxis einen oft recht großen Beurteilungsspielraum gibt.

Gezeigt werden soll dies im Vergleich zur Differentialdiagnose Vollremission/Teilremission. Auch diese ist bei Therapieende häufig problematisch, etwa weil eine sichere Unterscheidung zwischen narbigen Residuen und Tumorresten mit den jeweiligen Untersuchungsmethoden nicht möglich ist.

Hier kann man zunächst in restriktiver Wertung ausschließlich diejenigen Vollremissionen als solche anerkennen, bei denen der benigne Charakter der Residuen **gesichert** ist. Man könnte aber auch darauf abstellen, welche Diagnose (etwa Tumorrest oder narbige Verwachsung) die **wahrscheinlichere** ist.

Bereits hier eröffnet sich ein gewisser Beurteilungsspielraum . In der vorliegenden Studie waren in diesem Sinne drei der sechs Vollremissionen bei Therapieende nicht mit letzter Sicherheit einzuordnen (siehe Teil B VII, die Verläufe 2, 4 und 5).

Nun hat sich glücklicherweise gezeigt, daß eine Vollremission bei Weichteilsarkomen in der Regel relativ lange stabil bleibt: die mediane Remissionsdauer etwa beträgt nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit im Falle der Vollremission über 107 Wochen, im Falle der Teilremission nur 13 (siehe Tabelle 28 auf Seite 83).

So konnten in der vorliegenden Studie die drei zunächst noch unsicheren Vollremissionen auf Grund der zwei- bzw. dreijährigen posttherapeutischen Entwicklung als solche bestätigt werden: Die fraglichen Manifestationen zeigten keinerlei Wachstumstendenz und auch die retrospektive Befundauswertung im gesamten Verlauf führte zu einem eindeutigen Ergebnis.

Alles in allem zeigt die Vollremission langfristig ein solch typisches Verlaufsmuster, daß bei ein wenig Erfahrung in der Auswertung eine Fehlinterpretation kaum möglich ist (vgl. auch Abbildung 15 auf Seite 87a).

Ganz anders ist das Bild bei der Abgrenzung zwischen Teilremission und No change. Die Unsicherheiten bei der genauen quantitativen Bestimmung der Regredienz sind groß, und gerade diese Bestimmung ist ja entscheidend für die Klassifizierung des Therapieerfolges.

Darüber hinaus wird der Tumor im Medianwert nach 13 Wochen wieder progredient, irgendeine retrospektive Kontrolle für die bis dahin vorgenommene Eingruppierung gibt es dann nicht mehr.

Nach alledem stellt m.E. nicht die Remissionsrate (CR+PR), sondern ausschließlich die Zahl der erreichten Vollremissionen ein geeignetes Kriterium zur vergleichenden Erfolgsbeurteilung dar.

Betrachtet man mit diesem Vorverständnis noch einmal die Veröffentlichungen in Tabelle 10 auf Seite 39, dann tritt eine überraschende Übereinstimmung in allen Berichten zutage: Bei den größeren Studien (d.h. bei denen mit Fallzahlen von 60 Patienten oder mehr) sind die kompletten Remissionsraten praktisch identisch: sie liegen ausnahmslos in einem Bereich zwischen 13% und 17%.

In den Studien mit kleineren Fallzahlen ist die Bandbreite naturgemäß größer, aber auch hier liegen alle Werte bis auf eine Ausnahme (7%) in einem Bereich von $15 \pm 5\%$. Entsprechendes gilt für das Ergebnis der vorliegenden Studie, welches bei einer Fallzahl von 27 beurteilbaren Verläufen mit 22,2% geringfügig über dem aufgezeigten Rahmen liegt.

Die jeweiligen Werte für Teilremissionen in Tabelle 10 dagegen sind für eine einheitliche Beurteilung völlig ungeeignet: sie schwanken in einem Bereich zwischen 5% und 44%, und auch bei den größeren Studien ($n \geq 60$) beträgt die Bandbreite 21% bis 44%.

Sieht man einmal von den geltenden Remissionskriterien ab und fragt ganz allgemein, in wieviel Prozent der Fälle der Tumor in befriedigender Weise anspricht, bietet sich im Falle dieser Studie ein ganz anderer Maßstab an: Wie auf Seite 131 erläutert wird, wurde im allgemeinen nur weitertherapiert, wenn der Tumor zumindest noch in gewissem Umfang sensibel war.

Im vorliegenden Falle erhielten 23 von 34 Patienten (entsprechend 68%) mindestens 6 Zyklen, erwiesen sich also ein halbes Jahr lang als therapiegeeignet. Dies ist sicher kein verallgemeinerungsfähiges, aber doch recht anschauliches Kriterium.

Schließlich sollen auch die bekannten, histologiebezogenen Erfolgsstatistiken anhand der Vollremissionsrate noch einmal auf eine allgemeine Tendenz zugunsten bzw. zulasten bestimmter Tumoren geprüft werden.

Dabei ist der Blick auf die bisherigen Veröffentlichungen in Tabelle 11a auf Seite 42 zunächst wenig ermutigend: Die Fallzahlen sind klein, vereinzelte Vollremissionen scheinen eher zufällig verstreut, und eine Übereinstimmung zwischen den beiden Studien ist nicht erkennbar.

Prüft man die jeweiligen Sarkome jedoch einzeln durch, dann fällt rasch das Rhabdomyosarkom auf: Es weist in beiden Studien mit 6/15 und 5/13 eine komplette Remissionsrate auf, die weit über der entsprechenden Rate jedes anderen Tumors liegt (in Prozent: 40% bzw. 38%).

Die Gesamtfallzahl aus beiden Studien ist mit 29 Rhabdomyosarkompatienten zwar nicht sehr hoch, berechtigt aber schon zu einer ersten Wertung.

In der III. Medizinischen Klinik in Großhadern wurden 2 Patienten mit Rhabdomyosarkom nach Gottlieb behandelt (siehe Tabelle 29 auf Seite 83), beide kamen in eine Vollremission. Wie darüber hinaus die entsprechenden Einzelfallbeschreibungen zeigen, lebten beide Patienten noch bei Abschluß der Studie (Teil B VII, 2. Verlauf auf Seite 111; 5. Verlauf auf Seite 115); auch von erneuter Rezidivierung bzw. Metastasierung ist nichts bekannt.

Naturgemäß ist eine Fallzahl von zwei Patienten nicht aussagekräftig, zumindest in der Tendenz stimmt aber das hier gefundene Ergebnis mit den beiden bereits veröffentlichten Studien überein.

Abgerundet werden soll das Bild schließlich mit einer von Gottlieb (32) referierten zusammenfassenden Arbeit von Anderson über die Adriamycin-Therapie von Weichteilsarkomen allein oder in Verbindung mit anderen Chemotherapeutika.

Diese Arbeit enthält 730 beurteilbare Verläufe mit insgesamt 77 kompletten Remissionen (= 11%). Darunter befanden sich 69 Rhabdomyosarkome, die Zahl der Vollremissionen betrug hier $n = 13$, entsprechend 19 %.

Diese kompletten Remissionsraten liegen zwar unter den für die eigentliche Gottlieb-Therapie berichteten, aber die Sonderrolle des Rhabdomyosarkoms tritt auch hier zutage. Es liegt deutlich über dem Durchschnitt und auch über jedem anderen Sarkom (die zweitbeste Remissionsrate stellte Anderson für das Synovialzellsarkom mit 16% fest, allerdings bei der niedrigen Fallzahl von $n = 25$).

Hinsichtlich der hohen Therapiesensibilität des Rhabdomyosarkoms wird nur ein - nicht representatives - Gegenbeispiel berichtet, nämlich das von Pinedo (s.o. Tabelle 11 auf Seite 41). Dort wurde eine Gesamtansprechrate von 25% erzielt, bezogen auf insgesamt 4 Patienten.

b) Überlebenszeiten

Ein Vergleich der medianen Überlebenszeiten aus den Tabellen 12 auf Seite 43 (Yap und Pinedo) bzw. aus der Tabelle 32 auf Seite 86 (zur vorliegenden Studie) ergibt folgendes Bild:

Die Werte für die Gruppen NC und PR sind in allen drei Studien praktisch die gleichen und auch der diesbezügliche Vergleich zwischen den jeweiligen Studien zeitigt kaum Unterschiede: die sechs Angaben (dreimal für NC und dreimal für PR) schwanken in einem Bereich zwischen 43 und 69 Wochen. Auch unter diesem Gesichtspunkt zeigt sich also, daß die Gruppen NC und PR keine wesentlichen Unterschiede aufweisen.

Die Überlebenszeiten bei Vollremissionen liegen in allen drei Studien deutlich über denen der anderen Gruppen. Dies zeigen sowohl die Tabellen 12 und 32 als auch die in der vorliegenden Studie berechneten Überlebenskurven nach Kaplan/Meier (Abbildung 15 auf Seite 87a).

c) Lebensqualität

Im Regelfall erfolgt die CYVADIC-Therapie während des jeweiligen Therapiestoßes stationär, im therapiefreien Intervall hingegen sind die Patienten ambulant.

Im allgemeinen wird die objektive Lebensqualität weitgehend bestimmt durch das Leistungsvermögen im Alltag, durch die tumorbedingten Beschwerden und Schmerzen sowie durch die unerwünschten Zytostatikawirkungen. Dabei machten den Patienten in Großhadern vor allem Übelkeit und Erbrechen zu schaffen. An zweiter Stelle zu nennen sind dann die bekannten vincristinbedingten Parästhesien.

Dies entspricht auch dem aus der Literatur bekannten Nebenwirkungsprofil: Bei Yap (88) etwa rangieren Übelkeit und Erbrechen mit einer Inzidenz von 85% weit vor allen anderen therapietypischen unerwünschten Wirkungen (eine Vincristinneuropathie etwa kommt nur in 13% der Fälle vor).

Um in diesem Zusammenhang ein aussagekräftigeres Maß zu gewinnen, wurde in Tabelle 41 auf Seite 109 der Anteil derjenigen Patienten angegeben, die **in erheblichem Maße** über Übelkeit und Erbrechen klagten. Dies waren 12 von 34 Patienten.

Für eine Globalbewertung der Lebensqualität kann der Karnofsky-Index als geeignetes Maß gelten (siehe Tabelle 13 auf Seite 44 und Tabelle 33 auf Seite 88).

Schon im Hinblick darauf, daß die CYVADIC-Patienten in der Regel im therapiefreien Intervall ambulant betreut werden können und im allgemeinen auch nicht bettlägerig sind, muß der Karnofsky-Index über 50% liegen (siehe die Definition auf Seite 44).

Es fällt aber auch auf, daß eine große Zahl der Patienten, vor allem, wenn und solange der Tumor auf die Behandlung anspricht, im

therapiefreien Intervall weitgehend beschwerdefrei ist. Dies kommt auch in der Tabelle 33 auf Seite 88 zum Ausdruck.

Hiernach liegt der Karnofsky-Index zwischen 70 und 90%. Dabei sind die Patienten gerade im Falle der langdauernden Vollremissionen oft weitgehend beschwerdefrei.

Hinzuweisen ist aber auch darauf, daß ein Teil der Patienten sich schon vor Beginn der Gottlieb-Behandlung einer oder mehrerer Operationen, teils mit Amputation einer Extremität, bzw. einer massiven Strahlentherapie unterzogen hatte. Daß diese Patienten in ihrer Lebensqualität erheblich eingeschränkt sind, versteht sich von selbst, dies jedoch ist dann insoweit nicht Folge der zytostatischen Therapie.

3. Nebenwirkungen und Durchführbarkeit der Therapie

Gravierende Therapiezwischenfälle oder gar therapiebedingte Todesfälle sind während der CYVADIC-Therapie an der III. Medizinischen Klinik in Großhadern überhaupt nicht aufgetreten.

a) Peripheres Blutbild

Die bekannte myelosuppressive Wirkung der zytostatischen Therapie drückte sich ab dem 6. Zyklus in einer mäßig-kumulierenden Beeinträchtigung des peripheren Blutbildes aus (s.o. S.101). Dieser Verlauf entspricht etwa den Befunden von Yap (88), der ja nach weitgehender Konstanz in den ersten drei Zyklen einen deutlichen Abfall des Nadirs im 6. Zyklus beobachtete (s.o. Tabelle 14 auf Seite 45).

Zum myelotoxisch bedingten vorzeitigen Therapieabbruch kam es in Großhadern lediglich in 2 Fällen. Soweit wegen der Auswirkungen auf das periphere Blutbild oder auch aus anderen Gründen eine sonstige Einschränkung der Therapie erforderlich wurde, so hielt sich diese in jedem Falle in dem maßvollen Rahmen von einer mittleren Dosisminderung von ca. 5% und einer medianen Verlängerung des therapiefreien Intervalls um eine Woche (siehe oben Seiten 60 und 64).

Der Leukozytentiefstwert wurde, je nach Art der Auswertung, im Bereich zwischen dem 11. und dem 13. Tag erreicht, der festgestellte mediane Abfall auf $1,4 \times 10^3/\text{mm}^3$ liegt in einer therapeutisch anzustrebenden Größenordnung (s.o. Seite 119).

Die Thrombozyten zeigen im therapiefreien Intervall praktisch keinen Abfall, unterliegen aber im Therapieverlauf einer mäßig-kumulierenden Toxizität. In keinem Falle jedoch, weder im Therapieverlauf noch im Zyklusverlauf (Nadir), fallen die Werte unter die untere Normgrenze ab. Dies entspricht im übrigen den Befunden von Yap (88), wiedergegeben in Tabelle 14 auf Seite 45.

Das rote Blutbild schließlich läßt weder einen merklichen Abfall im Zyklusverlauf, noch eine kumulierende Toxizität im Therapieverlauf erkennen.

b) Nervensystem

Die neurotoxische Wirkung des Vincristin führte bei einigen Patienten in einigen Zyklen zum Absetzen dieses Medikaments; darüber hinausgehende Probleme mit dieser Nebenwirkung gab es nicht.

c) Herz

Die kumulierende Kardiotoxizität spielte im Hinblick auf die Durchführbarkeit der Therapie so gut wie keine Rolle, allerdings wurde eine Therapie wegen Herzrhythmusstörungen abgebrochen. Diese allerdings sind, wie dargetan, dosisunabhängig und reversibel (s.o. Seite 46).

Eine Kardiomyopathie wurde während der eigentlichen Gottliebtherapie überhaupt nicht beobachtet. Allerdings zeigt die Krankengeschichte eines Patienten (4. Verlauf in Teil B VII auf Seite 114/115), daß die Limitierung der ADM Höchstdosis berechtigt ist: Dieser Patient zeigte Jahre nach der CYVADIC-Therapie, welche bis zum protokollgemäßen Ende durchgeführt worden war, nach erneuter Adriamycin-Gabe Anzeichen einer beginnenden Kardiomyopathie.

Wie eingangs dargetan (s.o. Seite 47), berichtet Dresdale in seiner Studie (22) sowohl von manifesten Kardiomyopathien (in 14% der Fälle) als auch von einer subklinischen Kardiotoxizität (in weiteren 47% der Fälle) nach ADM-Gaben einer kumulativen Gesamtdosis zwischen 430 und 600 mg/m².

Zumindest diese Inzidenz manifester Kardiomyopathien ist mit den Befunden von Yap (88), mit den übrigen schon erwähnten Arbeiten und auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie aus der III. Medizinischen Klinik in Großhadern nicht vereinbar.

Dies gilt selbst dann, wenn man die Gründe berücksichtigt, die eine höhere Inzidenz bei Dresdale plausibel machen: In der Studie von Dresdale betrug die ADM-Dosis zwischen 430 und 600 mg/m². Damit liegt zunächst der Oberwert über der in Großhadern eingehaltenen kumulativen Höchstdosis von 550 mg/m² bzw. 385 mg/m² (bei Patienten über 60 Jahren).

Darüber hinaus haben bei Dresdale sämtliche Patienten im Rahmen einer adjuvanten Applikation eine kumulative Gesamtdosis von mindestens 430 mg/m² bekommen, während in Großhadern 2/3 der Patien-

ten vorzeitig aus dem Therapieprogramm ausschieden und so nur einen Bruchteil der protokollgemäßen Volldosis erhielten.

Berücksichtigt man schließlich, daß die toxischen ADM-Wirkungen eben wegen des kumulativen Charakters erst gegen Ende der Therapie auftreten, dann sind die Zahlen aus den jeweiligen Studien überhaupt nicht miteinander vergleichbar.

Die hier aufgezeigten Unterschiede werden im Rahmen der abschließenden Nutzen-Risiko-Abwägung noch ausführlich diskutiert werden.

d) Sonstige unerwünschte Wirkungen

Anzusprechen sind schließlich Übelkeit und Erbrechen, welche in den meisten Therapien auftreten; es kann insoweit auf die Diskussion zur Lebensqualität verwiesen werden (s.o. Seite 126).

e) Die Durchführbarkeit der Therapie (Resumee)

Alles in allem führten die verschiedenen objektiv und subjektiv nicht tollerierten unerwünschten Wirkungen in einem Drittel der Verläufe zum vorzeitigen Therapieabbruch, wobei häufig auch ein schlechter Allgemeinzustand eine Rolle gespielt hat. Einen maßgeblichen Einfluß auf die Entscheidung, ob die Therapie wegen der Nebenwirkungen abgebrochen wird, hat naturgemäß auch das Ansprechen des Tumors und damit verbunden der erhoffte Nutzen aus der Therapiefortsetzung.

In einem weiteren Drittel der Fälle war es vorrangig die gesicherte Progredienz des Tumors, welche zum Abbruch der Therapie nötigte.

Die Entscheidung zum Therapieabbruch bei erwiesener Progredienz ist sinnvoll. Wenn nämlich ein Tumor therapiesensibel ist, dann spricht er im allgemeinen bereits in den ersten Zyklen an.

Es kommt zwar typischerweise vor, daß in einem anfänglich sensiblen Tumor während der Therapie resistente Subpopulationen selektioniert werden (siehe Abbildung 2b auf Seite 32); umgekehrt hingegen ist kein Grund ersichtlich, warum eine primär resistenter oder sekundär resistent gewordener Tumor nach längerem Therapieverlauf plötzlich ansprechen sollte.

II Schlußfolgerungen

Zentrale Frage dieser Schlußfolgerungen ist es, in welchem Umfang die Durchführung der CYVADIC-Therapie unter Abwägung der Vor- und Nachteile gerechtfertigt bzw. geboten ist. Hierbei ist ggf. auch auf den jeweiligen Sarkomtyp abzustellen und vor allem beim Rhabdomyosarkom zu prüfen, wie die relativ gute Prognose in die Therapieentscheidung des Patienten eingebracht werden kann und welche Bedeutung die Prognose für den Therapieplan insgesamt hat.

1. Allgemeine Nutzen-Risiko-Abwägung

Im Hinblick auf die eingangs gestellte Frage zeichnet sich die Therapieführung an der III. Medizinischen Klinik in Großhadern durch eine fortwährende Überprüfung der Indikationsstellung aus.

Selbstverständlich ist etwa die Fortführung einer Therapie mit schwindenden Erfolgchancen und zunehmenden Komplikationen von einem bestimmten Punkte an nicht mehr vernünftig. Dies findet nicht zuletzt darin seinen Ausdruck, daß nur in etwa einem Drittel der Fälle zu Ende therapiert wurde.

Diese Praxis ist umso sinnvoller, als daß eine kumulierende Toxizität ohnehin erst in der zweiten Therapiehälfte festgestellt werden kann:

Im Hinblick auf das periphere Blutbild konnte dieser Effekt durch die laufende Überwachung der entsprechenden Laborwerte dargestellt werden (siehe oben Seite 101 ff).

In Hinblick auf die gefürchtete Kardiomyopathie ist grundsätzlich davon auszugehen, daß es im Verlauf des Gottliebschemas in den wenigsten Fällen dazu kommt (in der vorliegenden Studie wurde kein Fall beobachtet) und daß, wenn dies doch der Fall ist, die schädigende Dosis in den ersten Zyklen noch nicht erreicht wird.

Im Gegensatz dazu sind Herzrhythmusstörungen zwar dosisunabhängig, sie sind aber reversibel. Die vincristinbedingte Neurotoxizität tritt ebenfalls schon in den ersten Therapiezyklen auf, aber auch sie ist reversibel und man trägt ihr dadurch Rechnung, daß man bis zum Zurückgehen der Symptome Vincristin absetzt.

Nun wurde bereits dargetan, daß primäre Therapieversager und solche Patienten, denen wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes die Fortführung der Therapie nicht mehr zuzumuten ist, ohnehin nicht weitertherapiert werden.

In die problematische zweite Therapiehälfte sind vielmehr nur diejenigen - insgesamt 23 - Patienten gelangt, welche bis dahin ein zufriedenstellendes Ansprechen auf den Tumor gezeigt hatten - und sei es in Form einer stabilen No-change-Antwort. Bis zum Ende therapiert wurden schließlich nur 10 Patienten (siehe Abbildung 6 auf Seite 62) - und von diesen gelangten 6 in eine Vollremission.

Die Prognose des metastasierenden Weichteilsarkoms ist zwar auch bei der Gottliebbehandlung mäßig, in der beschriebenen Art der Durchführung gelangen aber nur diejenigen Patienten in kumulierend-toxische Dosisbereiche, die ein gutes Ansprechen auf den Tumor zeigen und die daher auch einen effektiven Nutzen haben.

Hinzu kommt, daß gerade diese Patienten, welche auf die Therapie ansprechen und die daher langfristig behandelt werden, während der Remissionszeit ausweislich des Karnofsky-Indexes und entsprechen der freier Beobachtungen über eine recht gute Lebensqualität verfügen.

Berücksichtigt man schließlich, daß es auch nach den Ergebnissen dieser Studie (s.o. S.86a) eine dem CYVADIC-Schema überlegene Alternativtherapie nicht gibt, dann dürfte die Berechtigung und auch die Notwendigkeit der Gottlieb-Therapie in der praktizierten Form gesichert sein.

2. Besonderheiten der adjuvanten Chemotherapie

Auch die von Dresdale berichteten Befunde (s.o. Seite 47) sind nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie sicher kein Grund, auf den Einsatz von Adriamycin im Sinne einer kompletten Gottliebtherapie zu verzichten: Nicht ein Patient ist wegen der drohenden Kardiomyopathie zu Schaden gekommen, 6 Patienten hingegen gelangten in eine Vollremission mit zum Teil erheblicher Lebensverlängerung.

Hinzu kommt im übrigen, daß - wenn überhaupt - auch nur diejenigen Patienten gefährdet waren, welche in befriedigender Weise auf die Therapie ansprachen.

Schließlich, und auch das hat sich in der vorliegenden Studie erwiesen, sollte die zulässige Höchstdosis für Adriamycin strikt eingehalten werden (vgl. hierzu den 4. Verlauf in Teil B VII auf Seite 114/115).

Allerdings bezieht sich die Warnung von Dresdale primär auf die adjuvante Therapie des Weichteilsarkoms und hier ist natürlich erhöhte Vorsicht geboten: während der Behandlung ist ja weder bekannt, ob der Patient tatsächlich noch der Behandlung bedarf, noch weiß man, ob der Tumor gegebenenfalls anspricht. Wegen dieser Ungewissheiten auf der Nutzenseite wiegen die Risiken der Therapie in einem solchen Falle natürlich besonders schwer.

Aber auch in diesem Zusammenhang ergibt aus den geschilderten Gründen weder die vorliegende Studie noch etwa die Arbeit von Yap (88) eine generelle Kontraindikation für eine Therapie mit Adriamycin.

Sinnvoll ist es aber wohl, vor der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu prüfen, wie wahrscheinlich es ist, daß der nichtbehandelte Patient ein Rezidiv bzw. Metastasen entwickelt. Dies ist etwa dann anzunehmen, wenn ein in den Extremitä-

ten lokalisierter Tumor vom Chirurgen nach entsprechender Rücksprache mit dem Patienten in Extremitäten-erhaltender Weise angegangen wurde.

Beim gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Auseinandersetzung gibt es hier ja durchaus einen Ermessensspielraum des behandelnden Arztes, wobei teilweise die ausdrückliche Meinung vertreten wird, daß die radiologischen und gerade auch die internistischen Therapiemöglichkeiten den Verzicht auf die Amputation rechtfertigen (s.o. S.26 mit Nachweisen).

Rezidive sind naturgemäß auch dann zu erwarten, wenn wegen der Besonderheiten des Operationsgebietes, etwa des Abdomen, nicht mit einer vollständigen Ausräumung des gesamten Tumorgewebes gerechnet werden kann (auch wenn der Patient, soweit überhaupt erkennbar, tumorfrei ist). Gerade in solchen Fällen ist auch in Großhadern eine adjuvante Therapie erfolgt (zur Häufigkeit siehe 59).

3. Das Rhabdomyosarkom

Es wurde dargetan, daß das Rhabdomyosarkom mit großer Wahrscheinlichkeit wesentlich therapiesensibler ist als die übrigen Weichteilsarkome. Nach den bisherigen Ergebnissen sind Vollremissionsraten um 40% zu erwarten, wobei ein Großteil dieser Vollremissionen möglicherweise für viele Jahre stabil bleibt.

Vor diesem Hintergrund sollte naturgemäß bis auf weiteres versucht werden, jeden Patienten mit einem Rhabdomyosarkom der CYVADIC-Therapie zuzuführen, wenn die operative Behandlung nicht sicher zur vollständigen Ausräumung des tumorösen Materials führt.

Dabei wird auch ein Patient, der einer zytostatischen Behandlung im allgemeinen eher ablehnend gegenübersteht, wahrscheinlich eher bereit sein, diese Therapie zu beginnen und durchzustehen, wenn er über die doch recht guten Erfolgsaussichten unterrichtet ist.

Natürlich muß sich noch erweisen, ob das Rhabdomyosarkom tatsächlich die Sonderstellung einnimmt, die es nach den bisherigen Ergebnissen zu haben scheint.

Schließlich ist auf die schon geschilderte Auseinandersetzung zwischen konservativer und amputativer Chirurgie des Weichteilsarkoms der Extremitäten zurückzukommen.

Ob die Therpiemöglichkeit mit Adriamycin hier tatsächlich eine häufigere Erhaltung der Gliedmaße ermöglicht, mag im Hinblick auf die hohe Malignität der Weichteilsarkome einmal dahingestellt bleiben.

Beim Rhabdomyosarkom allerdings könnten, sollten sich die bisherigen Erfahrungen bestätigen, die Möglichkeiten der Gottlieb-Therapie die Entscheidung für oder gegen die konservative Therapie tatsächlich beeinflussen.

Voraussetzung für die hier erörterten Möglichkeiten ist naturgemäß die sichere und zügige Diagnose des Rhabdomyosarkoms, welche durch die Entdeckung spezifischer Tumormarker möglicherweise erleichtert wird (s.o. Seite 23).

ZUSAMMENFASSUNG

In den Jahren 1977 bis 1982 wurden in der III. Medizinischen Klinik in Großhadern 55 Patienten wegen eines Weichteilsarkoms behandelt, 34 davon in protokollgerechter Weise mit dem CYVADIC-Therapieschema nach Gottlieb. Hiervon wurden 26 über mindestens 6 Zyklen hinweg therapiert, von diesen wiederum 10 bis zum Erreichen der kumulativen ADM-Höchst dosis im 11. bzw. 12. Zyklus.

In 4 Fällen erfolgte die Chemotherapie adjuvant, von den verbleibenden Verläufen konnten 27 nach allgemein anerkannten Kriterien zur Erfolgsbeurteilung herangezogen werden: 6 mal (entsprechend 22,2%) wurde eine Vollremission für die mediane Dauer von ≥ 107 Wochen erzielt (in 3 Fällen dauerte die Remission bei Abschluß der Studie noch an). In 7 Fällen (entsprechend 25,9%) kam es zur Teilremission (mediane Remissionsdauer: 13 Wochen) und in 11 Fällen (entsprechend 40,7%) zur Stabilisierung (mediane Dauer: 26 Wochen). Die verbleibenden 3 Fälle (entsprechend 11,1%) waren primäre Therapieversager.

Therapiebedingte Todesfälle oder gravierende Therapiezwischenfälle gab es nicht.

Nach der Reaktion des Blutbildes zu urteilen lag die Therapieführung in einem therapeutisch günstigen Bereich. So fielen die Leukozyten im therapiefreien Intervall zwischen dem 11. und 13. bzw. 14. Zyklastag auf mittlere Tiefstwerte um $1,5 \times 10^3/\text{mm}^3$. Eine mäßig kumulierende toxische Wirkung entwickelte sich erst ab dem 6. Zyklus, was bis zum 11. bzw. 12. Zyklus zu einem medianen Leukozyten-Abfall um $2 \times 10^3/\text{mm}^3$ auf $4,3 \times 10^3/\text{mm}^3$ führte.

Kardiomyopathien wurden unter der CYVADIC-Therapie nicht beobachtet, auf die Dosisabhängigkeit auch dieses Risikos weisen aber Beobachtungen im Falle einer ADM-Nachbehandlung hin, 3 Jahre nach Abschluß der Gottliebtherapie.

Die Vollremissionen zeigen langfristig ein recht einheitliches, gut abgrenzbares Bild. Insbesondere dauern sie vergleichsweise lange an, so daß auch eine zunächst nur unsicher diagnostizierte Tumorfreiheit (etwa bei der Differentialdiagnose Tumorstase gegen narbiges Residuum) in der Regel durch eine mehrjährige Verlaufsbeobachtung gesichert werden kann.

Ungleich problematischer ist die Abgrenzung zwischen Stabilisierung und Teilremission, und auch für die Prognose ist diese Unterscheidung praktisch ohne Auswirkung.

Geeignetes Kriterium für die vergleichende Erfolgsbeurteilung ist damit nicht die aus Voll- und Teilremissionen gebildete "Ansprechrate", sondern nur die Rate der Vollremissionen. Dabei sind aber auch PR und NC gleichermaßen als Therapieerfolg zu werten.

Damit führt auch die Literaturauswertung zu aussagekräftigen Ergebnissen: Während die in 8 Studien mit insgesamt 711 Fällen mitgeteilten "Ansprechraten" zwischen 15% und 59% variieren, bewegen sich die Vollremissionen mit einer relativ kleinen Schwankungsbreite um 15%; größere Unterschiede in den Ansprechraten gehen ausschließlich auf das Konto der Teilremissionen.

Möglich ist damit auch eine histologiebezogene Aussage zur Therapiesensibilität. Auffällig in diesem Sinne ist das Rhabdomyosarkom, welches in der Literatur bei ca. 30 mitgeteilten Fällen eine Vollremissionsrate um 40% aufweist. In der vorliegenden Studie wurden 2 Rhabdomyosarkome nach Gottlieb behandelt. Beide gelangten in eine anhaltende Vollremission.

Insgesamt ist das CYVADIC-Schema in der Therapie der Weichteilsarkome zu recht Therapie der ersten Wahl. Allerdings erreicht bei sachgerechter Therapieführung nur ein Drittel der Patienten das protokollgerechte Ende der Behandlung; die übrigen scheiden aus unterschiedlichen Gründen vorher aus (Allgemeinzustand, Unverträglichkeit, offensichtliches Nichtansprechen des Tumors). Von diesem Drittel kann die Mehrzahl mit einer lang anhaltenden Vollremission rechnen, so daß die Inkaufnahme einer in der zweiten Therapiehälfte kumulierenden Toxizität gerechtfertigt ist.

Anhang 1: Werte zu den Abbildungen

Leukozytenwerte ($\times 10^3/\text{mm}^3$)					Differenz zu Tag 1			
Tag	n	$\bar{x}$	σx	Median	n	$\bar{x}$	σx	Median
1	200	6,0	2,1	5,6	200	0	0	0
2	50	6,1	2,8	6,0	46	-0,1	1,8	+0,2
3	37	5,1	1,7	4,8	35	-0,5	2,4	-0,5
4	47	5,0	1,7	4,8	44	-1,3	1,9	-1,3
5	44	5,1	2,3	5,0	42	-0,9	1,9	-1,0
6	24	4,1	1,7	3,8	21	-2,3	1,8	-1,5
7	19	4,7	2,4	4,3	17	-2,6	2,2	-3,2
8	22	3,5	1,8	3,3	20	-3,7	3,3	-2,2
9	12	3,0	2,1	3,1	11	-2,0	3,5	-2,0
10	14	2,1	2,0	2,5	12	-4,2	2,4	-4,0
11	22	1,9	1,1	1,8	19	-4,5	2,6	-3,7
12	21	2,1	1,5	1,4	19	-4,6	3,0	-5,3
13	15	2,9	2,6	2,2	14	-4,3	3,6	-5,5
14	10	3,0	1,8	2,0	8	-3,1	4,2	-4,4
15	20	2,9	1,6	2,6	19	-3,0	2,5	-2,9
16	14	2,8	1,6	2,6	13	-3,2	3,0	-3,8
17	9	2,9	1,4	2,9	9	-3,3	2,0	-2,7
18	22	3,6	2,0	2,9	20	-2,5	2,8	-2,3
19	21	4,8	2,7	3,6	19	-3,4	3,4	-4,1
20	4	4,4	3,6	2,3	4	-3,9	3,0	-3,6
21	11	5,4	3,8	4,0	11	-1,4	3,9	-2,7
22	19	5,2	2,8	4,0	18	-1,5	2,8	-1,8
23	15	5,0	3,5	3,8	13	-1,3	2,9	-1,2
24	7	6,8	3,7	5,4	5	-0,5	1,8	-0,3
25	19	7,6	8,1	4,4	17	-0,4	5,3	-1,6
26	17	8,2	7,7	4,4	14	0,0	6,0	-0,5
27	6	5,1	0,9	5,2	6	-0,9	2,2	-0,7
28	22	6,5	4,0	6,2	21	-0,7	1,8	-0,3
29	59	5,8	2,3	5,7	58	-0,5	1,7	-0,3

Berücksichtigt sind nur solche Zyklen, in denen Adriamycin und Cyclophosphamid mindestens in einer Dosierung von 2/3 der protokollgemäßen Gesamtdosis gegeben wurde

Anhang 2: Überleben nach Therapiebeginn

CR

XXXIV	157	+ 21	178
XVIII	179 (1)	+ 17	196
XXVII	264	+ 26	290
XXXII	284 (1)	+ 9	293
II	295 (1)	+ 34	229
XI	336 (1)	+ 13	349

(1) = Patient lebt bei Abschluß der Studie

Erste Spalte:

Überlebenszeit ab Therapiebeginn

PR

XIV	9	+ 13	22
XXI	26	+ 0	26
VIII	39	+ 17	56
XXX	52	+463	515
IV	92	+ 94	186
VII	103	+ 0	103
IX	327 (1)	+ 43	380

Mittlere Spalte:

Dauer von der Diagnosestellung* bis zum Therapiebeginn

* enthalten sind Vorstadien mit ungeklärter Histologie

NC

XXIX	13	+ 4	17
VI	39	+ 0	39
XXIII	39	+ 52	91
XVII	41	+ 39	80
XXVI	52	+ 21	73
XV	69	+ 77	146
XXVIII	73	+261	334
V	77	+ 21	98
I	81	+ 9	90
XXXIII	116	+ 4	120
XXIV	183 (1)	+ 57	240

Römische Zahlen:

Chiffre des jeweiligen Patienten

PD

XXV	9	+ 0	9
XXII	44	+120	164
XXXI	47	+ 48	95

Nicht beurteilbar

XIX	4	+ 11	15
III	9	+ 30	39
X	13	+ 39	52

Fälle mit adjuvanter Chemotherapie

XIII	56	+206	262
XII	60	+ 9	69
XVI	81	+ 9	90
XX	156 (1)	+381	536

LITERATUR

1. ABBATUCCI, J.S.; BOULIER, N. MANDARD, A.M.; TANGUZ, A.M.; WYLOSZ, J.: Treatment of soft tissue sarcomas. A combined modality approach. *Europ.J.Cancer* 17 (1981) 455-464.
2. ANTMAN, K.H.; BLUM, R.H.; WILSON, R.E.; CORSON, J.M.; GREENBERGER, J.S.; AMATO, D.A.; CANELLOS, G.P.; FREI III, E.: Survival of patients with localized high-grade soft tissue sarcoma with multimodality therapy: a matched study. *Cancer* 51 (1983) 396-401.
3. ANTMAN, K.H.; CORSON, J.; GREENBERGER, J.; WILSON, R.: Multimodality therapy in the management of angiosarcoma of the breast. *Cancer* 50 (1982) 2000-2003.
4. BENJAMIN, R.S.; GOTTLIEB, J.A.; BAKER, L.O.; SINKOVICS, J.G.: A randomized trial of cyclophosphamide (CY), vincristine (V), and adriamycin (A), plus decarbazine (DIC) or actinomycin D (DACT) in metastatic sarcomas. *Proceedings of AACR and ASCO* 17 (1976) 256.
5. BERTONI, F.; PICCI, P.; BACCHINI, P.; CAPANNA, R.; INNARO, V.; BACCI, G.; CAMPANACCI, M.: Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. *Cancer* 52 (1983) 533-541.
6. BIERBAUM, W.; BREMER, K.; FIRUSIAN, N.; HIGI, M.; NIEDERLE, N.; SCHEULEN, M.E.; SCHMIDT, C.G.; SEEGER, S.: Chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen. *Dtsch.med.Wschr.* 106 (1981) 1181-1185.
7. BIRCH, J.M.; HARTLEY, A.L.; MARSDEN, H.B., HARRIS, M.; SWINDELL, R.: Excess risk of breast cancer in the mothers of children with soft tissue sarcomas. *Brit.J.Cancer* 49 (1984) 325-333.

- 7a. BIRKMEIER, J.D.: Tumorbilogie. Eine Einführung in die Biologie der Krebszellen. Karger (1984) Basel, München, Paris, London, New York, Tokio, Sidney
8. BORM,D.; FLEISCHER,B.: Maligne Weichteilgeschwülste - Heilungschancen durch Radikaloperation. Klinikarzt 83/12 (1984) 917-920.
9. BRAMWELL,V.H.C.; LITTLE,M.B.; CHANG,J.;CROWTHER,D.: Bone marrow involvement in adult soft tissue sarcoma. Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 19 (1983) 1097-1104.
10. BRAMWELL,V.H.C.; MOURIDSON,H.T.; MULDER,J.H.; SOMMERS,R.; VANOSTEROM,A.T.; SANTORO,A.; THOMAS,O.; SYLVESTER,R.; MARKHAM,D.: Carcinomycin vs. adriamycin in advanced tissue sarcomas - an EORTIC randomized phase-II-study. Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 19 (1983) 1097-1104.
- 10a. BRAMWELL,V.H.S.; PINEDO,H.M.: Bone and soft tissue sarcomas; in: Pinedo (Herausgeber): Cancer Chemotherapy. New York 1979, 424-425.
11. BRENNER,J.; MAGILL,G.B.; SORDILLO,P.P.; CHENG,E.W.; YAGODA,A.: Phase-II-trial of cisplatin(CPDD) in previously treated patients with advanced soft tissue sarcoma.
12. BRENNER,J.; MAGILL,G.B.; WISSEL,P.; SORDILLO,P.P.: Chemotherapy of patients with advanced soft tissue sarcoma with use of DVA (vindesine sulfate), adriamycin and cyclophosphamide (DAC). Cancer 52 (1983) 1142-1145.
13. BRENNER,J.; SORDILLO,P.P.; MAGILL,G.B.; GOLBEY,R.B.: Malignant mesothelioma of the pleura. Review of 123 patients. Cancer 49 (1982) 2431-2435.
14. BROOKS,J.J.: Immunohistochemistry of soft tissue tumors. Myoglobin as a tumor marker for rhabdomyosarcoma. Cancer 50 (1982) 1757-1763.

15. BROWN, J.M.: Detection of human sarcoma-associated antigen with monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 43 (1983) 2113-2120.
- 15a. BOROW, K.M.; HENDERSON, I.C.; NEUMAN, A.; COLAN, S.; GRADY, S.: Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann. Intern. Med.* 99 (1983) 750-755.
16. CADMAN, N.L.; SOULE, E.H.; KELLY, T.J.: Synovial Sarcoma: An analysis of 134 tumors. *Cancer* 18 (1965) 613-627.
17. CANTIN, J.; McNEER, G.P.; CHU, F.C.; BOOKER, R.J.: The problem of lokal recurrence after treatment of soft tissue sarcoma. *Ann. Surg.* 168 (1968) 47-53.
18. CARLSON, J.A.; CREIGHTON, E.; TAYLOR WHARTON, J.; GALLAGER, H.S.; DELCLOS, L.; RUTLEDGE, F.: Mixed mesodermal sarcoma of the Ovary. Treatment with combination radiation therapy and chemotherapy. *Cancer* 52 (1983) 1473-1477.
19. CAHINIAN, A.P.; PAJAK, T.F.; HOLLAND, J.F.; NORTON, L.; AMBINDER, R.M. MANDEL, E.M.: Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Annals of Internal Medicine* 96 (1982) 746-755.
20. COSTA, J.; WESLEY, R.A.; GLATSTEIN, E.; ROSENBERG, S.A.: The grading of soft tissue sarcomas. Results of a Clinicohistopathologic correlation in a series of 163 cases. *Cancer* 53 (1984) 530-541.
21. DAS GUPTA, T.K.: Tumors of the soft tissues. 1983 Norwalk, Connecticut (Appleton-Century-Crofts).
22. DRESDALE, A.; BONOW, R.O.; WESLEY, R.; PALMERI, S.P.; BARR, L.; MATHISON, D.; D'ANGELO, T.; ROSENBERG, S.A.: Prospective evaluation of doxorubicin-induced cardiomyopathy resulting from postchirurgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 52 (1983) 51-60.
23. DUCATMAN, B.S.; SCHEITHAUER, B.W.: Postirridation Neurofibrosarcoma. *Cancer* 51 (1983) 1028-1033.

24. EDMONSON, J.H.: Role of adjuvant chemotherapy in the management of patients with soft tissue sarcomas. *Cancer Treat. Rep.* 68 (1984) 1063-1066.
25. EILBER, F.E.; MORTON, D.L.; ECKHARDT, J.; GRANT, T.; WEISENBURGER, T.: Limb salvage for skeletal and soft tissue sarcomas. Multidisciplinary preoperative therapy. *Cancer* 53 (1984) 2579-2584.
26. ETIENNE DE MARIGNAC, L.; KAPINCI, Y.: Histiocytomes fibreux malins. Un essai de correlation histo-clinique a propos de 21 cas. *Schweiz.med.Wschr.* 112 (1982) 1881-1888.
27. ETTINGER, L.J.; DOUGLAS, H.O.; HIGBY, D.J.; MINDELL, E.R.; NIME, F.; GHORAH, J.; FREEMAN, A.: Adjuvant Adriamycin and cis-diaminedichloroplatinum (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer* 47 (1981) 248-254.
28. FISCHER, J.; ROUX, A.; SCHNEIDER, P. (Herausgeber): Taschenbuch der Onkologie, 2.Aufl. (Urban & Schwarzenberg).
29. FLAMANT, F.; HILL, C.: The improvement in survival associated with combined chemotherapy in childhood rhabdomyosarcoma. A historical comparison of 345 patients in the same center. *Cancer* 53 (1984) 2417-2421.
- 29a. FORTH: Pharmakologie und Toxikologie (3. Auflage)
- 29b. FUCHS, R.; KNIERIEM, H.J.; WESTERHAUSEN, M.: Diagnostik und Klassifikation der Weichteilsarkome. *Dtsch. Med. Wschr.* 111 (1986) 707-709.
- 29c. FUCHS, R.; WESTERHAUSEN, M.; MAKOSKI, H.B.; ANDRIAN-WERBUNG, H.: Therapie der Weichteilsarkome. *Dtsch. Med. Wschr.* 111 (1986) 710-713.
30. GERAD, H.; Van ECHO, D.; WHITACRE, M.; ASMAN, M.; HELRICHS, M.; FOY, J.; OSTROW, S.; WIERNIK, P.H.; AISNER, J.: Doxorubicin, cyclophosphamide, and whole body hypothermia for treatment of advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 53 (1984) 2585-2591.

31. GIULIANO,A.E.; LARKIN,K.L.; EILBER,F.E.; MORTON,D.L.: Failure of combination chemotherapy (CYVADIC) in metastatic soft tissue sarcomas: Implications for adjuvant studies. Proceedings of AACR and ASCO 19 (1978) 359.
32. GOTTLIEB,J.A.; BAKER,L.H.; O'BRIAN,R.M.; SINKOVICS,J.G.; HOOGSTRATENB.; QUAGLIANA,J.M.; RIVKIN,S.E.; BODEY Sr., G.P.; RODRIGUEZ,V.T.; BLUMENSCHNEIN,G.R.; SAIKI,J.H.; COLTMAN,S.; BURGESS,M.A.; SULLIVAN,P.; THIGPEN,T.; BOTTOMLEY,R.; BALCERAK,S.; MOON,T.E.: Adriamycin (NSC-123127) used alone and in combination for soft tissue and bony sarcomas. Cancer Chemother.Rep. 3 (1975) 271-282.
33. GOTTLIEB,J.A.; BODEY,G.P., SINKOVICS,J.G., RODRIGUEZ,V., BURGESS, M.A: An effective new 4-drug combination regimen (CYVADIC) for metastatic sarcomas. Proceedings of AACR and ASCO (1974) 162.
34. GOTTLIEB,J.A. u.a.: Role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. Cancer Treatment Reports 60 (1976) 199-203.
35. HALPERIN,J.; KOPOLOVIC,J.; CATANE,R.: Malignant fibrous histiocytoma developing in irradiated sacral chordoma. Cancer 53 (1984) 2661-2662.
36. HALPERIN,E.C.; GREENBERG,M.S.; SUIT,H.D.: Sarcoma of bone and soft tissue following treatment of Hodgkin's disease. Cancer 53 (1984) 232-236.
37. HERMANEK jun., P.J., LANG,M., RAITHEL,D.: Primäres malignes fibröses Histiozytom der Aorta. Deutsch.med.Wschr. 108 (1983) 1616-1617
- 37a. HIGI, M.: Grundlagen antiemetischer Behandlung bei Zytostatika-Therapie in: Nietsch,P. (Herausgeber): Antiemetische Therapie bei Zytostatika- und Strahlenbehandlung. Medizinisch-Pharmazeutische Reihe im Antiqua-Verlag, Lindau 1983.

38. HOCHSTETTER, von, A.R.; EBERLE, H., RÜTTNER, J.R.: Primary leiomyosarcoma of extragnathic bones. *Cancer* 53 (1984) 2194-2200.
39. HOUGH, D.R.; CHAN, A.; DAVIDSON, H.: Von Recklinghausen's disease associated with gastrointestinal carcinoid tumors. *Cancer* 51 (1983) 2206-2208.
40. HUVOS, A.G.; ROSEN, G.; DABSKA, M.; MARCOVE, R.C.: Mesenchymal Chondrosarkoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. *Cancer* 51 (1983) 1230-1237.
41. INOSHITA, T.; YOUNGBERG, G.A.: Malignant fibrous histiocytoma arising in previous surgical sites. Report of two cases. *Cancer* 53 (1984) 176-183.
- 41a. KAPLAN, E.L., MEIER, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Stat. Ass.* 53 (1958) 457-481.
42. KARAKOUSIS, C.P.: Soft tissue sarcomas. An update. *Current Surgery* 39 (1982) 5-11.
43. KARAKOUSIS, C.P.; RAO, U.; PARKS, H.C.: Combination chemotherapy (CYVADIC) in metastatic soft tissue sarcomas. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 18 (1982) 33-36.
- 43a. KARNOFSKY u. a.: The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. *Cancer* (1948) 634-656.
44. KATSUBE, Y.; KIYOSHI, M.; SILVERBERG, S.G.: Cystic mesothelioma of peritoneum. A report of five cases and review on the literature. *Cancer* 50 (1982) 1615-1622.
45. KINGSTON, J.E.; McELWAIN, T.J.; MALPAS, J.S.: Childhood rhabdomyosarcoma: experience of the children's solid tumor group. *Br. J. Cancer* 48 (1983) 195-207.

46. KRIGEL,R.L.; LAUBENGTEIN,L.J.; MUGGIA,F.M.: Kaposi's sarcoma: a new staging classification.
47. LANGHAM,M.R.; MILLS,A.S.; DeMAY,R.M.; O'DOWD,G.J.; GRATH-WOHL,M.A.; HORSLEY III, J.S.: Malignant fibrous histiocytoma of the breast. A case report and review of the literature. Cancer 54 (1984) 558-563.
48. LAWRENCE Jr.,W.; NEIFELD,J.P.; TERZ,J.J.: Manual of soft-tissue tumor surgery. New York, Berlin, Heidelberg, Tokio (Springer-Verlag).
49. LEE,J.T.; SHELBURNE,J.D.; LINDNER,J.: Primary malignant fibrous histiocytoma of the lung. A pathologic and ultrastructural study of five cases. Cancer 53 (1984) 1124-1130.
50. LENHARD,R.E.; WAALKENS,T.P.; HERRING,D.: Evaluation of the clinical management of cancer patients. A pilot study. JAMA 250 (1983) 3310-3316.
51. LERNER,H.J.; SCHOENFELD,D.A.; MARTIN,A.; FALKSON,G.; BORDEN,E.: Malignant Mesothelioma. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) experience. Cancer 52 (1983) 1981-1985.
- 51a. LENZHOFFER,R.; DUDCZAK,R.; DITTRICH,G.; GUMHOLD,G.; MOSER,K.; SPITZY,K.H.: Überwachung der Herzfunktion bei Doxorubicintherapie des metastasierten Mammakarzinoms. Dtsch.med.Wschr. 108 (1983) 771-775.
52. LINDBERG,R.D.; MARTIN,R.G.; ROMSDAHL,M.M.; BARKLEY,H.T.: Conservative Surgery and postoperative radiotherapy in 300 Adults with soft-tissue Sarcomas. Cancer 47 (1981) 2391-2397.
53. LLOYD,R.v.; HAJDU,S.I.; KNAPPER,W.H.: Embryonal rhabdomyosarcoma in adults. Cancer 51 (1983) 557-565.

54. LYNCH,G.; MAGILL,G.B.; SORDILL,P.; GOLBEY,R.B.: Combination chemotherapy of advanced sarcomas in adults with "CYOMAD" (S7). Cancer 50 (1982) 1724-1727.
55. MATHEW,T.: Evidence supporting neural crest origin of an alveolar soft part sarcoma. Cancer 50 (1982) 507-514.
56. MARKHEDE,G.; ANGERVALL,L.; STERNER,B.: A multivariate analysis of the prognosis after surgical treatment of malignant soft-tissue tumors. Cancer 49 (1982) 1721-1733.
57. MARTONI,A.; TOMASI,L.; FARABEGOLI,G.; GIOVANNINI,M.; MONETTI,N.; GANZINA,F.; PANNUTI,F.: A phase-II-study of 4'-epi-Doxorubicin plus cis-platinum in advanced solid tumors. Eur.J.Cancer Clin.Oncol. 20 (1984) 11-17.
59. MEISTER,P.: Die malignen Weichteiltumoren - Probleme kombinierter Therapie. Langenbecks Arch.Chir. (1981) 129-132
60. PAVLIDIS,N.A.; FISHER,C.; WILTSHAW,E.: Clear-cell sarcoma of tendons and aponeuroses: a clinicopathologic study. Cancer 54 (1984) 1412-1417.
61. PINEDO,H.M.; BRAMWELL,H.C.; MOURIDSEN,H.T.; SOMERS,R.; VENDRIK, C.P.J.; SANTORO,A.; BUESA,J.; WAGNER,Th.; OOSTEROM,,A.T.van; UNNIK,J.A.M.van.; SYLVESTER,R.; PAUW,M.de; THOMAS,D.; BONADONNA,G.: Cyvadic in advanced soft tissue sarcoma: a randomized study comparing two schedules. Cancer 53 (1984) 1825-1832.
62. PINEDO,H.M.; KENIS,Y.: Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas in adults. Cancer Treat.Rev. 4 (1977) 67-86.
63. PINEDO,H.M.; VENDRIK,C.P.J.; BRAMWELL,V.H.C.; MOURIDSAN,H.T.; SOMERS,R.; OOSTEROM,A.T.van; WAGNER,T.; LEWIS,B.J.; PAUW,M.de; SYLVESTER,R.; BONADONNA,G.: Re-evaluation of the CYVADIC regimen for metastatic soft tissue sarcoma. Proceedings of AARC and ASCO 20 (1979) 346.
64. RAMM,B.; HOFMANN,G.: Biomathematik (1976) Stuttgart (Enke).

- 64a. ROBINSON,B.A.; COLL,B.M.; TURNER,J.G.; Adriamycin cardiotoxicity monitoring by radionuclide scan. Brit.J.Cancer 48 (1983) 315-319.
65. ROSENBERG,S.A.; TEPPER,J.; GLATSTEIN,E.; COSTA,J.; YOUNG,R.; BAKER,A.; BRENNAN,M.F.; DEMOSS,E.V.; SEIPP,C.; SINDELAR,W.F.; SUGARBAKER,P.; WESLEY,R.: Prospective randomized evaluation of adjuvant chemotherapy in adults with soft tissue sarcomas of the extremities. Cancer 52 (1983) 424-434.
66. RUSSEL,W.O.: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer 40 (1977) 1552-1570.
67. SAUER,H.; WILMANNS,W.: Internistische Therapie maligner Erkrankungen (1985) München, Wien, Baltimore (Urban und Schwarzenberg).
- 67a. SAUER,H.; MAIR,W.; FINKE,U.; RÜCKLE,H.; MJAALAND,I.; WILMANNS,W.: Polychemotherapie fortgeschrittener Weichteilsarkome mit 4'-Epi-Doxorubicin (4'-EPI-DY) und Cis-Platin (DDP). Onkologie (1986), in Druck.
68. SCHOENFELD,D.A.; ROSENBAUM,C.; HORTON,J.; WOLTER,J.M.; FALKSON,G.; DeCONTI,R.C.: A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin, and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide for advanced sarcoma. Cancer (1982) 2757-2762.
69. SHIEBER,W.; GRAHAM,P.: An experience with sarcoma of the soft tissues in adults. Surgery 52 (1962) 295-298.
70. SHIMM,D.S.; HERMAN,D.S.: Radiation therapy of epithelioid sarcoma. Cancer 52 (1983) 1022-1025.
71. SHIN,M.H.; CASTRO,E.B.; HAJDU,S.I.; FORTNER,J.C.: Surgical treatment of 297 soft tissue sarcomas of the lower extremity. Ann.Surg. 182 (1975) 597-602.

72. SHIU,M.H.; TURNBULL,A.D.; DATTATREYUDU NORI; HAJDU,S.; HILARIS,B.: Control of locally advanced estremity soft tissue sarcomas by function-saving resection and brachytherapy. Cancer 53 (1984) 1385-1392.
73. SORDILLO,P.P.; HELSON,L.; HAJDU,S.I.; MAGILL,G.B.; KOSLOFF,C.; GOLBEY,R.B.; BEATTIE,E.J.: Malignant schwannoma - clinical characteristics, survival, and response to therapy. Cancer 47 (1981) 25o3-2509).
74. SPRAGG,R.G.; WOLF,P.L.; HAGHIGHI,P.; ASTARITA,R.W.: Angiosarcoma of the lung with fatal pulmonary hemorrhage. Amer.J.Med. 74 (1983) 1072-1077.
75. SUIT,H.D.; PROPPE,K.H.; MANKIN,H.J.; WOODS,W.C.: Preoperative radiation therapy for sarcoma of soft tissue. Cancer 47 (1981) 2269-2274.
76. TERASHIMA,K.; AOYAMA,K.; NIHEI,K.; NITO,T.; IMAI,Y.; TAKAHASHI,K.; DAIDOJI,S.: Malignant fibrous histiocyctoma of the heart. Cancer 52 (1983) 1919-1926.
77. THOMPSON,R.C.; SNOVER,D.; LEVITT,S.; GRAGE,T.: Soft tissue sarcomas of the extremity. Is prognosis related to local environment? Cancer 54 (1984) 1726-1730.
78. TROJANI,M.; CONTESSO,G.; COINDRE,J.M.; ROUESSE,J.; BUI,N.B.; MASCAREL,A.De; GOUSSOT,J.F.; DAVID,M.; BONICHON,F.; LAGARDE,C.: Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. Int.J.Cancer 33 (1984) 37-42.
79. VALENTIN,H.; LEHNERT,G.; PETRY,H.; WEBER,G.; WITTGENS,H.; WOITOWITZ,H.J.: Arbeitsmedizin (1979) Stuttgart (Thieme).

- 79a. VARINI,M.: Maligne Tumoren der Knochen und Weichteile in: Internistische Krebstherapie (Herausgeber: Brummer/Nagel), 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York (1985)
80. VAUGHN,C.B.; McKELVEY,E.; BALCERAK,S.P.; LOH,K.; STEPHENS,R.; BAKER,L.: High-dose methotrexate with leucoverin rescue plus vincristine in advanced sarcoma: a southwest oncology group study. Cancer Treat.Rep.68 (1984) 409-411.
81. VERA-ROMAN,J.M.; SOBONYA,R.E.; GOMEZ-GARCIA,J.L.; SANZ-BONDIA,J.R.; PARIS-ROMEU,F.: Leiomyoma of the lung. Literature review and case report. Cancer 52 (1983) 936-941.
82. VOLBENDRING,P.; CONANT,M.A.; STRICKER,R.B.; LEWIS,J.B.: Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma. Implications for current cases in homosexual men. Amer.J.Med. 74 (1983) 652-656.
83. WATSON,J.V.: What does "response" in cancer chemotherapy really mean? Brit.Med.J. 283 (1981) 34-37.
84. WHARAM,M.D.; FOULKES,M.A.; LAWRENCE,W.; LINDBERG,R.D.; MAURER,H.M.; NEWTON,W.A.; RAGAB,A.H.; RANEY,R.B.; TEFFT,M.: Soft tissue sarcoma of the head and neck in childhood: nonorbital and nonparameningeal sites. A report of the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS)-I. Cancer 53 (1984) 1016-1019.
85. WEBER,U.; MÜLLER,K.: Periphere Weichteiltumoren (1983) Stuttgart, New York (Thieme).
86. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO): WHO handbook for reporting results of cancer treatment (1979, Genf).
87. WOITOWITZ,H.J.; BREUER,G.; RÖDELSPERGER,K.: Das Mesotheliom, ein Signaltumor der beruflichen Asbeststaubgefährdung. Dtsch.med.Wschr. 109 (1984), 363-368.

88. YAP,B.S.; BAKER,L.H.; SINKOVICS,J.G.; RIVKIN,S.E.; BOTTOMLEY, R.; THIGPEN,T.; BURGESS,M.A.; BENJAMIN,R.S.; BODEY,G.P.: Cyclophosphamide, vincristine, adriamycine, and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas. Cancer Treat.Rep. 64 (1980) 93-98.
89. YOUNG,R.H.; PRAT,J.; SCULLY,R.E.: Endometrioid stromal sarcomas of the ovary. A clinicopathologic analysis of 23 cases. Cancer 53 (1984) 1143-1155.

Alphabetisches Sachverzeichnis

	Seite
Actinomycin D	35
Adjuvante Chemotherapie	27, 31, 134
Adjuvante Strahlentherapie	27
Adriamycin	
- Herzrhythmusstörungen	46, 63, 129, 133
- kardiologische Überwachung	47
- Kardiotoxizität	33, 36, 46, 52, 108, 129
- Kombinationstherapien	35, 124
- kumulative Höchstdosis	46, 61, 62, 75, 119
Altersverteilung s. Weichteilsarkom	
Alveoläres Weichteilsarkom	22, 23
Amputation und erhaltende Operation	19, 25, 26, 135, 136
Anschlußtherapien (nach durchgeführtem Gottliebschema)	65, 66, 85
Anthrasykline	35
Arithmetisches Mittel (Definition)	53
Carminomycin	36
Chemische Sarkominduktion s. Weichteilsarkom	
Chemodektom	16, 21
Chondrosarkom der Weichteile	22
Cis-Platin	36, 58, 113
Coulter-Counter	51, 76
CYOMAD	35
Cytrovorumfaktor s. Leucovorin	
CYVADIC-Schema	
- Ansprechraten	38, 39, 82, 120
- Definition	37
- Dosiserniedrigungen	51, 63, 101
- Erythrozytenzahl	51, 52, 105
- Granulozytenzahl	39, 45
- Hämoglobin	51, 105
- Intervallspreizungen	51, 65, 101
- Kumulierende Toxizität	91, 101, 127
- Leukozytenzahl	45, 51, 52, 63, 77, 90, 92 ff, 114, 117, 120
- Modifikationen des Therapieschemas	38, 58

- Myelotoxizität	37, 45, 52, 61, 76, 90, 120, 127
- Therapiefreies Intervall	52, 64, 101, 118
- Thrombozytenzahl	39, 45, 51, 52, 103 ff, 128
- Übelkeit und Erbrechen	45, 51, 52, 63, 109, 116, 126, 130
- Vorzeitige Therapieabbrüche	51, 61, 63
- Zytologische Wirkungsweise der Komponenten	29
- Siehe auch Adriamycin (Kardiotoxizität) und Vincristin (Neurotoxizität)	
Dermatofibrosarcoma protuberans	20
EKG	75, 114
Erfolgsbeurteilung der zytostatischen Therapie (Kriterien)	34, 52, 67, 80, 120 ff
Epirubicin	36
Fibrosarkom	20, 24, 37, 41, 55, 83
Ganglioneuroblastom	21
Gardnersyndrom	16
Gottlieb-Therapie s. CYVADIC-Schema	
GTNM-Beurteilung	16
Haarausfall	33
Hämangiosarkom	21, 23, 24, 41, 55, 83, 110
Ifosfamid	36
Immunoperoxidase-Technik (Myoglobin)	23
Kaplan-Meier s. Überlebenskurven	
Kardiotoxizität s. Adriamycin	
Karnofsky-Index	44, 50, 88, 126, 127, 133
Kaposi-Sarkom	22, 23
Kindliche Weichteilsarkome s. Weichteilsarkom	
Klarzellsarkom der Sehnen und Aponeurosen	22
Knochensarkome	41
Körperoberfläche	51, 54, 69
Lebensqualität	43, 67, 88, 126
Lebersonogramm	72
Leiomyosarkom	20, 24, 41, 55, 83
Leucovorin	30
Liposarkom	20, 24, 26, 41, 55, 83, 114, 117
Lymphangiosarkom	21
Maligner Granularzelltumor	22

Maligner Riesenzelltumor der Weichteile	22
Malignes Chordom	22
Malignes Fibrohistiozytom	23, 24, 26, 41, 55, 83, 113
Malignes Hämangioendotheliom s. Hämangiosarkom	
Malignes Hämangioperizytom	21, 24, 55, 67, 83
Malignes Lymphangioendotheliom s. Lymphangiosarkom	
Malignes Mesenchymom	22
Malignes Mesotheliom	11, 21, 23, 24, 41, 55, 57, 59, 83
Malignes Schwannom s. Neurofibrosarkom	
Malignes Synovialiom s. Synovialsarkom	
Malignitätsgrad	16
Medianwert (Definition)	53
Metastasen	
- Abdomen	114
- Lunge	50, 67, 68, 84, 111
- Skelett	67, 84, 115
- Leber	84
- Regionale Lymphknoten	110
Methotrexat (hochdosierte Applikation)	30, 35, 58
Mikrometastasen	27
Modalwert	52
Modifizierte Therapie nach Gottlieb (Actinomycin D statt Adriamycin)	112
Multiple Exostose	16
Myelotoxizität s. CYVADIC-Schema	
Myoglobin (Tumormarker)	23
Nadir adjusted therapy	119
Neuroblastom	21
Neurofibromatose	16
Neurofibrosarkom	21, 24, 41, 55, 83
Neurotoxizität s. Vincristin	
No change	
- Definition s. Erfolgsbeurteilung (Kriterien)	
- Interpretation	80
Nutzen-Risiko-Abwägung	9, 33
Organlokalisierte Sarkome	11, 55
Osteosarkom der Weichteile	22

Peutz-Jeghers-Syndrom	16
Phäochromozytom	16, 21
Proliferierendes Stadium (Zellteilungszyklus)	28
Rhabdomyosarkom	
13, 21, 23, 24, 37, 41, 55, 83, 111, 115, 124, 132, 135, 136	
Remissionsdauer	52, 82, 83, 122
Resistente Subpopulationen	131
Retinoblastom	16
Skelettszintigramm	72, 74, 116
Spindelzellsarkom	55, 83
Standardabweichung (Definition)	53
Strahleninduzierte Sarkome s. Weichteilsarkome	
Strahlentherapie	25, 26, 27
Synovialsarkom	21, 24, 41, 55, 83
Systolisches Zeitintervall	46
Teilremission	
- Definition s. Erfolgsbeurteilung (Kriterien)	
Tetrahydrofolsäure s. Leucovorin	
Tuberöse Sklerose	16
Tumormarker	23, 136
Tumorstellen s. Weichteilsarkom, Virusinduktion	
Überlebenskurven nach Kaplan-Meier	53, 87a
Überlebenszeit	43, 52, 67, 78, 85, 86, 121, 125
Undifferenzierte Sarkome	24, 37, 41
Vincristin	
- Neurotoxizität	45, 51, 61, 105, 128, 133
- Parästhesien	107, 110
- Polyneuropathien	51
- Reflexverlust	107, 117
- Sensibilitätsstörungen	107, 117
- Therapiekombinationen	35, 38
Viren s. Weichteilsarkom, Virusinduktion	
Vollremission	
- Definition s. Erfolgsbeurteilung (Kriterien)	
- Interpretation	122 ff

Weichteilsarkome

- Altersverteilung	12, 55, 56, 83
- Begriff	11, 20
- chemische Noxen	14
- genetische Komponente	14
- Geschlechtsverteilung	55, 56
- histologische Klassifizierung	20
- ionisierende Strahlen	15
- im Kindesalter	13
- Lokalisation	19
- Lokalrezidive	84
- Manifestationen	50
- Primärsitz	57
- traumatische Ätiologie	15
- Virusinduktion	14
 Zellmembran (Eigenschaften)	 30

Lebenslauf

13.9.1948	Geboren am 13.9.1948 in Soest (NRW)
April 1955	Einschulung
April 1959	Eintritt in das Neusprachliche Gymnasium in Hemer (NRW)
15.6.1968	Ablegung der Reifeprüfung
Oktober 1968	Immatrikulation zunächst an der TU München, ab WS 1970 an der LMU München (Physik und Jura)
1973/74	Studium als Austauschstipendiat an der Universität Pisa (Italien)
5.12.1975	Ablegung des 1. jur. Staatsexamens
WS 1976/77	Aufnahme des Medizinstudiums in Regensburg
7.9.1978	Ablegung des 2. Juristischen Staatsexamens; anschließend Tätigkeit als wissenschaftlicher Assistent an der LMU (bis April 1982)
SS 1979	Ablegung der ärztlichen Vorprüfung
WS 1979/80	Aufnahme des klinischen Studiums an der LMU München
8.12.1982	Promotion zum Dr.jur. (summa cum laude)
25. Oktober 1983	Ablegung der ärztlichen Prüfung
November 1983	Approbation als Arzt; danach Tätigkeit als Rechtsanwalt sowie als Redakteur und Autor in der ärztlichen Fachpresse
WS 1985/86	Einreichung der medizinischen Dissertation
Seit Februar 1986	Tätigkeit in den Bereichen Arzneimittelsicherheit und Registrierung in der pharmazeutischen Industrie

Der Autor ist verheiratet (seit 20.7.1976) und hat drei Kinder

